

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2012

THESE N°:01

AGRANULOCYTOSE AVANCEES
ACTUELLES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. EL FAIZ Mourad

Né le 15/06/1986 à SAHEL OULAD HRIZ BERRECHID

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES : Agranulocytose – Neutropénie – Médicament – Fièvre - Facteur de croissance hématologique.

MEMBRES DE JURY

Mr. A.BELMEKKI

Professeur d'hématologie

Mr. A.MASRAR

Professeur agrégé d'hématologie biologique

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur agrégé d'hématologie biologique

Mme. M.NAZIH

Professeur agrégé d'hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

5. Mai et Octobre 1981

6. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
7. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
8. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
9. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
10. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
11. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

12. Mai et Novembre 1982

13. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
14. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
15. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
16. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
17. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

18. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
19. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie
20. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie

21. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
22. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

23. Pr. BOUCETTA Mohamed*
24. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
25. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
26. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
27. Pr. NAJI M'Barek *
28. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

29. Pr. BENJELLOUN Halima
30. Pr. BENSAID Younes
31. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
32. Pr. IHRAI Hssain *
33. Pr. IRAQI Ghali
34. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

35. Pr. AJANA Ali
36. Pr. AMMAR Fanid
37. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
38. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
39. Pr. EL HAITEM Naïma
40. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
41. Pr. EL YAACOUBI Moradh
42. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
43. Pr. LACHKAR Hassan
44. Pr. OHAYON Victor*
45. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

46. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
47. Pr. DAFIRI Rachida
48. Pr. FAIK Mohamed
49. Pr. HERMAS Mohamed
50. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

51. Pr. ADNAOUI Mohamed
52. Pr. AOUNI Mohamed
53. Pr. BENAMEUR Mohamed*
54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
55. Pr. CHAD Bouziane
56. Pr. CHKOFF Rachid
57. Pr. KHARBACH Aïcha
58. Pr. MANSOURI Fatima
59. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
60. Pr. SEDRATI Omar*
61. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

63. Pr. ATMANI Mohamed*
 64. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
 66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
 69. Pr. BENSOU DA Yahia
 70. Pr. BERRAHO Amina
 71. Pr. BEZZAD Rachid
 72. Pr. CHABRAOUI Layachi
 73. Pr. CHANA El Houssaine*
 74. Pr. CHERRAH Yahia
 75. Pr. CHOKAIRI Omar
 76. Pr. FAJRI Ahmed*
 77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 78. Pr. KHATTAB Mohamed
 79. Pr. NEJMI Maati
 80. Pr. OUAALINE Mohammed*
 81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
 82. Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

83. Pr. AHALLAT Mohamed
 84. Pr. BENOUDA Amina
 85. Pr. BENSOU DA Adil
 86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 87. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
 88. Pr. CHRAIBI Chafiq
 89. Pr. DAOUDI Rajae
 90. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 91. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 93. Pr. FELLAT Rokaya
 94. Pr. GHAFIR Driss*
 95. Pr. JIDDANE Mohamed
 96. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 97. Pr. TAGHY Ahmed
 98. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

99. Pr. AGNAOU Lahcen
 100. Pr. AL BAROUDI Saad
 101. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 102. Pr. BENJAAFAR Noureddine
 103. Pr. BENJELLOUN Samir
 104. Pr. BEN RAIS Nozha
 105. Pr. CAOUI Malika
 106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
 108. Pr. EL AOUAD Rajae
 109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 110. Pr. EL HASSANI My Rachid
 111. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 112. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire

113. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
114. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
115. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
116. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
117. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
118. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
119. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
120. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
121. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
122. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
123. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
124. Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie
125. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

ép. BELKHADIR

Mars 1994

126. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
127. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
128. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
129. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
130. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
133. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophthalmologie
135. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
136. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
137. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
138. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
139. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

140. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
141. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
142. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
143. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*	Urologie
145. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
146. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
147. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. EL MESNAOUI Abbès	Chirurgie Générale
150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
151. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
152. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
153. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
155. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophthalmologie
156. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
157. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophthalmologie
158. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
159. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

- | | |
|--|------------------------------------|
| 161. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 162. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 163. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophthalmologie |
| 165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 167. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 168. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 170. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 171. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 172. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 173. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 174. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 176. Pr. BEN AMAR Abdeselem | Chirurgie Générale |
| 177. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 178. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 179. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 180. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 181. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 182. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 183. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 185. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 186. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 187. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 190. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 191. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 192. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 193. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 195. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 197. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 198. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 199. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 200. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 201. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 202. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 203. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| 204. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 205. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 206. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

207. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
208. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
209. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophthalmologie
210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
212. Pr. CHAOUI Zineb	Ophthalmologie
213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
215. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
217. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
218. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
219. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
221. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
224. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne
226. <u>Novembre 2000</u>	
227. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
229. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
230. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophthalmologie
232. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	² Anesthésie-Réanimation
234. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
236. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
239. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophthalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique

259. Pr. BEZZA Ahmed*
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
263. Pr. CHAT Latifa
264. Pr. CHELLAOUI Mounia
265. Pr. DAALI Mustapha*
266. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
268. Pr. EL HIJRI Ahmed
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
270. Pr. EL MADHI Tarik
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
272. Pr. EL OUNANI Mohamed
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
274. Pr. ETTAIR Saïd
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
276. Pr. GOURINDA Hassan
277. Pr. HRORA Abdelmalek
278. Pr. KABBAJ Saad
279. Pr. KABIRI El Hassane*
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
281. Pr. LEKEHAL Brahim
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
283. Pr. MEDARHRI Jalil
284. Pr. MIKDAME Mohammed*
285. Pr. MOHSINE Raouf
286. Pr. NABIL Samira
287. Pr. NOUINI Yassine
288. Pr. OUALIM Zouhir*
289. Pr. SABBABH Farid
290. Pr. SEFIANI Yasser
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Rhumatologie

Anatomie

Cardiologie

Radiologie

Radiologie

Radiologie

Chirurgie Générale

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Anesthésie-Réanimation

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Ophthalmologie

Chirurgie Générale

Radiologie

Pédiatrie

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Thoracique

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Médecine Interne

Chirurgie Générale

Hématologie Clinique

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Urologie

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pédiatrie

Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouhra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*

Anatomie Pathologique

Urologie

Cardiologie

Gastro-Entérologie

Biochimie-Chimie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Rhumatologie

Dermatologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Psychiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Gynécologie Obstétrique

Dermatologie

Chirurgie Générale

311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 313. Pr. HADDOUR Leila
 314. Pr. HAJJI Zakia
 315. Pr. IKEN Ali
 316. Pr. ISMAEL Farid
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 318. Pr. KRIOULE Yamina
 319. Pr. LAGHMARI Mina
 320. Pr. MABROUK Hfid*
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah
 326. Pr. RACHID Khalid *
 327. Pr. RAISS Mohamed
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 329. Pr. RHOU Hakima
 330. Pr. SIAH Samir *
 331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*
 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
 335. Pr. AMRANI Mariam
 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
- Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale

360. Pr. ZARZUR Jamila

Cardiologie

Janvier 2005

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 361. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 364. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 365. Pr. AMAR Yamama | Néphrologie |
| 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophthalmologie |
| 367. Pr. AZIZ Nouredine* | Radiologie |
| 368. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 369. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 370. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 371. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophthalmologie |
| 372. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophthalmologie |
| 374. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophthalmologie |
| 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 378. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 379. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 380. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 381. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophthalmologie |
| 382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed* | Cardiologie |
| 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 385. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 386. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 387. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam | Ophthalmologie |
| 389. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

AVRIL 2006

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| 423. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 424. Pr. AFIFI Yasser | Dermatologie |
| 425. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra | Dermatologie |
| 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 428. Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 429. Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |
| 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif* | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas | Gynécologie Obstétrique |
| 434. Pr. DOGHMI Nawal | Cardiologie |
| 435. Pr. ESSAMRI Wafaa | Gastro-entérologie |
| 436. Pr. FELLAT Ibtissam | Cardiologie |
| 437. Pr. FAROUDY Mamoun | Anesthésie Réanimation |
| 438. Pr. GHADOUANE Mohammed* | Urologie |
| 439. Pr. HARMOUCHE Hicham | Médecine Interne |
| 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine | Microbiologie |

442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie

493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

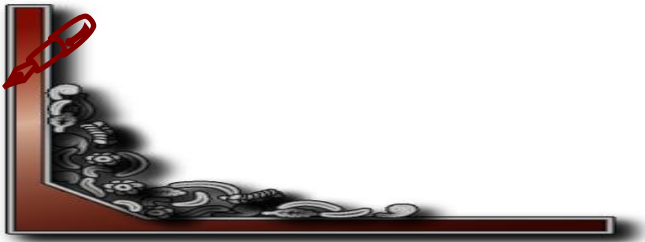
Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Je dédie cette thèse à...





بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

إِلَى الْبَارِئِ

*A ALLAH
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je te dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour ta clémence et miséricorde*



بسم الله الرحمن الرحيم
لقد كان لكم في رسول الله أسوة حسنة لمن
كان

يرجو الله واليوم الآخر وذكر الله كثيرا

صدق الله العظيم.

إلى سيدي محمد طب القلوب ودوائها وعافية الأبدان وشفائها ونور
الأبصار وضئائها

المربي الكبير، القائد المرشد... الطبيب الملهم، الزوج الصالح... الأب
الحنون، الموجه الرشيد الرحمة المهداة والسراج المنير...
الذي جمع صفات الكمال الإنساني المصطفى المختار رسول الله
صلى الله عليه وسلم



À mes très chers parents

Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.


Votre bonté et votre générosité sont sans limite.

Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi, et que je réalise l'un de vos rêves.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.

Puisse Dieu vous accorder sa sainte miséricorde, santé et longue vie, afin que je puisse vous combler à mon tour.






À mes très chers frères et sœur

J'espère avoir été à la hauteur de vos estimes et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous et représente le bon modèle pour vous.

Que Dieu vous protège et vous accorde un brillant avenir avec une vie pleine de joie, de bonheur et Succès.





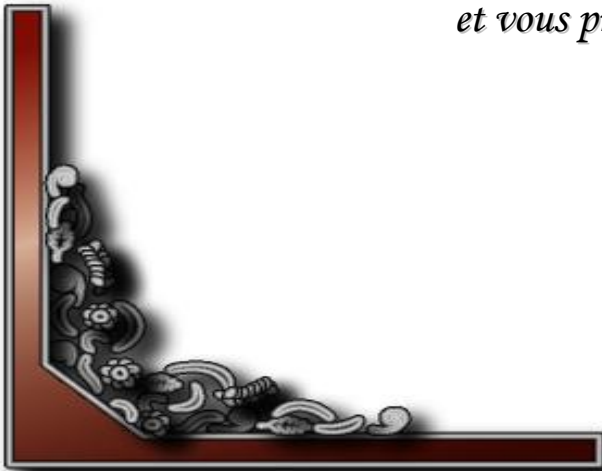
À mes cher(e)s ami(e)s :


*Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, de sincérité,
et de considération envers ma personne.*

*Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection
et de mon amour.*

*Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi
une source de courage, de conscience et de patience.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur
et vous procurer longue vie.*





*A tous les professeurs auprès de qui
j'ai eu
l'honneur d'apprendre.
A tous ceux qui ont participé de loin
ou de près
à la réalisation de ce travail.
A tous ceux qui me sont chers*

*A toutes les personnes non citées
et qui savent que je pense à eux
A tous les musulmans*






Remerciements





*A notre Maître
et Président de Thèse
Monsieur A. BELMEKKI
Professeur d'Hématologie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de présider le jury de ce travail.
Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre
compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.
Veuillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail,
l'expression de notre très haute considération et notre profonde
gratitude.*





*A notre Maître
et Rapporteur de thèse
Monsieur A. MASRAR
Professeur d'Hématologie*

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me
diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur.*

Votre attachement

au travail bien fait est l'objet de ma considération.

*Votre amabilité, Votre dynamisme, votre dévouement
pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration.*

*Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement
que vous nous avez prodigué.*

*J'espère être digne de la confiance que vous avez placée
en moi en me guidant dans l'élaboration et la mise au point
de ce travail.*


*Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage
de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments
les plus respectueux.*






*A notre Maître
et Juge de thèse
Mme N. MESSAOUDI
Professeur Agrégé d'Hématologie biologique*


*Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger notre travail.
Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.
Veuillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail
la manifestation de notre plus haute estime et de
nos sentiments les plus respectueux.*






*A notre maître
et juge De thèse
Mme M. NAZIH
Professeur Agrégé d'Hématologie*

*Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger notre travail.
Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.
Veuillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail
la manifestation de notre plus haute estime et de
nos sentiments les plus respectueux.*



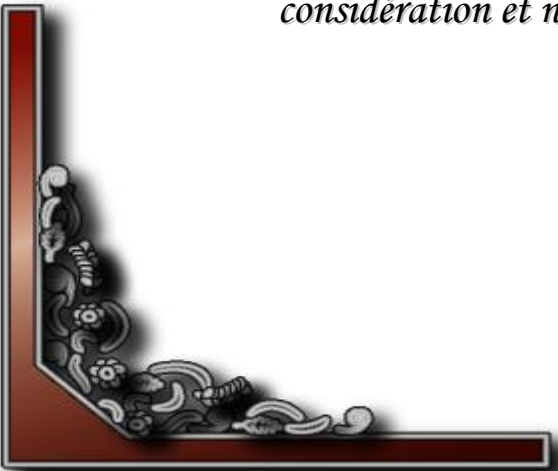


*A notre maître
Mme S. BENKIRANE
Professeur Assistante d'Hématologie*

*Votre bonté, votre contact chaleureux et toujours sympathique
restent pour moi l'exemple marquant.*

*Je ne saurais vous remercier en quelques lignes ma gratitude
et mon respect.*

*Vous m'avez accordé beaucoup de votre temps si précieux,
Veuillez trouver ici, l'expression de notre très haute
considération et notre profonde gratitude.*



Liste des figures

<i><u>Figure 1</u>: Les progénitures du polynucléaire neutrophile.....</i>	<i>4</i>
<i><u>Figure 2</u>: Les granulations primaires azurophile et les granulations neutrophiles.....</i>	<i>7</i>
<i><u>Figure 3</u>: Les lobulations nucléaires.....</i>	<i>7</i>
<i><u>Figure 4</u>: Le corps de Bar.....</i>	<i>8</i>
<i><u>Figure 5</u>: Fonctions du polynucléaire neutrophile.....</i>	<i>14</i>
<i><u>Figure 6</u>: Mécanismes incriminés dans l'agranulocytose immunoallergique.....</i>	<i>27</i>
<i><u>Figure 7</u>: Mécanismes incriminés dans l'agranulocytose immunoallergique.....</i>	<i>28</i>
<i><u>Figure 8</u>: Principales classes médicamenteuses incriminées dans la genèse des agranulocytoses médicamenteuses idiosyncrasiques aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg (n = 91).....</i>	<i>32</i>

<i><u>Figure 9</u>: Lésions infectieuses et ulcératives du syndrome infectieux d'origine granulocytaire.</i>	<i>38</i>
<i><u>Figure 10</u>: Ulcération labiale (agranulocytose).</i>	<i>39</i>
<i><u>Figure 11</u>: Principales manifestations cliniques rapportées dans la série d'agranulocytose médicamenteuse des Hôpitaux universitaires de Strasbourg (n = 91)</i>	<i>40</i>
<i><u>Figure 12</u>: Réalisation d'un frottis sanguin.</i>	<i>44</i>
<i><u>Figure 13</u>: Méthode de lecture d'un frottis sanguin.</i>	<i>45</i>
<i><u>Figure 14</u>: Technique d'étalement du suc médullaire.....</i>	<i>54</i>
<i><u>Figure 15</u>: Myélogramme d'agranulocytose aiguë médicamenteuse : blocage de maturation de la lignée granuleuse.</i>	<i>59</i>
<i><u>Figure 16</u>: Structure du récepteur au G-CSF.....</i>	<i>83</i>
<i><u>Figure 17</u>: Représentation schématique du complexe G-CSF / G-CSF-R.....</i>	<i>85</i>
<i><u>Figure 18</u>: Voies de signalisation JAK 1 / STAT 5 mise en jeu par le couple</i>	

G-CSF / G-CSF-R. 87

Figure 19: L'administration de G-CSF exogène annule la sécrétion de G-CSF endogène mais produit une remontée plus rapide des neutrophiles (3a 4j). Ce raccourcissement du délai de récupération permet de limiter le danger de neutropénie fébrile.. 96

Liste des tableaux

<i><u>Tableau I:</u> Caractères des agranulocytoses selon le mécanisme toxique ou immuno-allergique.</i>	<i>25</i>
<i><u>Tableau II:</u> Médicaments incriminés dans la survenue d'agranulocytose.....</i>	<i>31</i>
<i><u>Tableau III:</u> Indications pour l'examen de la moelle osseuse.....</i>	<i>49</i>
<i><u>Tableau IV:</u> Evaluation d'un myélogramme.</i>	<i>56</i>
<i><u>Tableau V:</u> Causes principales d'agranulocytose pour les 534 cas de neutropénie sévère (taux des neutrophiles < 500/mm³) collectés au CHU de Toulouse (France) entre 1er mai 2004 et 30 avril 2005et leur taux d'incidence.</i>	<i>63</i>
<i><u>Tableau VI:</u> Principaux travaux sur l'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des agranulocytoses médicamenteuses idiosyncrasiques (AM).....</i>	<i>103</i>

Liste des Abréviations

AM: Agranulocytose médicamenteuse

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATP: adenosine triphosphate

BFU: burst-forming unit

BFU-E et **CFU-E:** progénitures des érythroblastes

CFU: colony-forming unit

CFU-Baso: progénitures des granulocytes basophiles

CFU-Blast: colony-forming unit-blast (progénitures très immatures donnant des colonies de cellules blastiques en culture)

CFU-Eo: progénitures des granulocytes éosinophiles

CFU-G: progénitures des granulocytes neutrophiles

CFU-GEMM: progénitures présentant plusieurs potentialités (granulocytaire, érythrocytaire, mégacaryocytaire et macrophagique)

CFU-GM: progénitures des granulocytes neutrophiles et des macrophages

CFU-M: progénitures macrophagique

CFU-Meg: progénitures des mégacaryocytes

CFU-S: colony-forming unit in spleen (progénitures qui, lorsqu'ils sont injectés à une souris irradiée, donnent naissance à des colonies de cellules hématopoïétiques dans la rate)

CHO: ovarienne de hamster chinois

CMV: cyto-mégalo-virus

CRH: homologue aux récepteurs des cytokines

CSH: cellules souches hématopoïétiques

CSP: cellules souches périphériques

DCI: dénomination commune internationale

EDTA: éthylène-diamine-tétra-acétique

FRO: formes réactives de l'oxygène

GAT: granulocyte agglutination test

G-CSF: granulocyte colony stimulating factor

G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor

GIFT: granulocyte immunofluorescence test

GM-CFU: colony forming unit-granulocyte macrophage

GM-CSF: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor

GM-CSF: granulocyte-macrophage colony stimulating factor

HUS: Hôpitaux universitaires de Strasbourg

IAAAS: International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study

IL: interleukine

IV: intraveineuse

LEAD : lupus érythémateux aigu disséminé

LGL: grands lymphocytes granuleux

LTC-IC: long-term culture initiating cell (progénitures très immatures présents dans les cultures médullaires à long terme et capables de donner des colonies lorsqu'ils sont transplantés dans un milieu de culture de type semi-solide)

MAI: maladies auto-immunes

MAIGA: antibody-immobilisation of granulocyte antigens

M-CSF: macrophage colony stimulating factor

NAI: neutropénies auto-immunes

PAF: Platelet activating factor

PEG: polyéthylène glycol

PNN: polynucléaires neutrophiles

PR: polyarthrite rhumatoïde

SC: sous-cutanée

VHMP: voie des hexoses mono-phosphates

WASP: maladies de Wiskott-Aldrich

Table des matières :

<i>I. Introduction.....</i>	<i>1</i>
<i>II. Rappelles hématologique</i>	<i>3</i>
<i>1. La différenciation granulocytaire ou granulopoïèse</i>	<i>3</i>
<i>1.1. Les différentes étapes de la granulopoïèse</i>	<i>3</i>
<i>1.2. La régulation de la granulopoïèse neutrophile.....</i>	<i>5</i>
<i>2. Aspect morphologique et fonctions des polynucléaires neutrophiles</i>	<i>6</i>
<i>2.1. Aspect morphologique des polynucléaires neutrophiles</i>	<i>6</i>
<i>2.2. Rôles des polynucléaires neutrophiles.....</i>	<i>8</i>
<i>2.2.1. Migration tissulaire</i>	<i>8</i>
<i>2.2.2. Adhérence et phagocytose.....</i>	<i>10</i>
<i>2.2.3. Fonctions tueuses et sécrétoires des polynucléaires neutrophiles</i>	<i>11</i>
<i>2.2.3.1. Mécanismes tueurs.....</i>	<i>11</i>
<i>2.2.3.1.1. Le système bactéricide indépendant de l'oxygène</i>	<i>12</i>
<i>2.2.3.1.2. Système NADPH-oxydase producteur des FRO.....</i>	<i>13</i>
<i>III. Définition de l'agranulocytose.....</i>	<i>15</i>
<i>IV. Etiologies</i>	<i>16</i>
<i>1. Agranulocytoses d'origine médicamenteuses</i>	<i>16</i>
<i>2. Les autres causes d'agranulocytose.....</i>	<i>19</i>
<i>2.1. Agranulocytoses auto-immunes non toxiques</i>	<i>19</i>
<i>2.1.1 Neutropénie néonatale iso-immune</i>	<i>19</i>
<i>2.1.2 Expansions de grands lymphocytes granuleux (LGL)</i>	<i>19</i>
<i>2.1.2.1 Proliférations de LGL.....</i>	<i>19</i>
<i>2.1.2.2 Syndrome de Felty.....</i>	<i>20</i>
<i>2.1.3 Neutropénie chronique auto-immune.....</i>	<i>21</i>

2.2 Agranulocytose constitutionnelle (syndrome de Kostmann).....	21
2.3 Agranulocytose cyclique	21
2.4. Neutropénie chronique idiopathique sévère	22
2.5. Agranulocytoses d'origine infectieuse	22
V. Epidémiologie.....	23
VI. Mécanismes physiopathologiques des agranulocytoses médicamenteuses ...	25
1. Les agranulocytoses médicamenteuses d'origine immunoallergique.....	26
2. Les agranulocytoses médicamenteuses d'origine toxique.....	28
3. Médicaments incriminés	30
4. Marqueurs de susceptibilité	33
5. Mortalité et facteurs pronostiques	33
VII. Diagnostic positif d'agranulocytose.....	35
1. Diagnostic clinique.....	35
1.1 Circonstances de découverte	35
1.2 Syndrome infectieux.....	36
2. Diagnostic biologique.....	41
2.1 Hémogramme	41
2.1.1 Les indications de l'hémogramme	41
2.2 Frottis sanguin	43
2.2.1 Confection du frottis.....	43
2.2.2 Coloration panoptique	44
2.2.3 Lecture au microscope	45
2.3 Hémogramme et frottis sanguin en cas d'agranulocytose	45
2.4. Myélogramme	47
2.4.1. Indications	47
2.4.2. Contre-indications	48

2.4.3. Lieu de prélèvement	49
2.4.4. Déroulement du geste.....	50
2.4.4.1. Phase préparatoire	50
2.4.4.2. Phase opératoire.....	51
2.4.5. Etalement de la moelle osseuse.....	52
2.4.5.1. Matériel.....	52
2.4.5.2. Confection du frottis	53
2.4.5.3. Technique de lecture	55
2.4.6. Myélogramme en cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse	57
2.4.7. En cas d'aplasie médullaire post-chimiothérapique.....	59
2.4.8. En cas d'aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle.....	59
3. Les examens d'imageries	59
4. Les examens endoscopiques.....	60
5. Les prélèvements bactériologiques	60
VIII. Diagnostic différentiel.....	61
1. Aspect du myélogramme	61
2. Autres neutropénie sévères	62
IX. Diagnostic évolutif et diagnostic de gravité	64
1. L'agranulocytose est une affection transitoire.....	64
2. La morbidité et la mortalité.....	64
X. Diagnostic étiologique	66
1. Enquête étiologique.....	66
2. Tests biologiques.....	67
2.1 Le test d'immunofluorescence sur granulocytes	67
2.2. La technique de microgranulo-agglutination.....	68
2.3 La technique monoclonale.....	68

XI. Prise en charge thérapeutique	70
1. Prévention de l'infection, mesures d'hygiène et de surveillance	70
2. Traitement de l'infection	71
2.1. En cas de fièvre et/ou de foyers symptomatiques	71
2.2. Un traitement de seconde intention	73
3. L'utilisation de facteurs de croissance granulocytaire	73
3.1. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)	74
3.1.1. Structure	74
3.1.2. Propriétés biologiques	74
3.1.3. Indications thérapeutiques de l'AMM	76
3.1.4. GM-CSF et prophylaxie de la neutropénie	77
3.1.5. GM-CSF et greffe de cellules souches	78
3.1.6. GM-CSF et traitement des rétinites à CMV	79
3.1.7. Effets secondaires du traitement par le GM-CSF	80
3.2. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)	81
3.2.1. Structure	81
3.2.2. Présentation du récepteur	82
3.2.3. Mutations du récepteur	84
3.2.4. La voie de signalisation G-CSF – G-CSF-R	85
3.2.5. Propriétés biologiques	88
3.2.6. Indications thérapeutiques de l'AMM	89
a) Le filgrastim	89
b) Le lénograstim	90
c) Le pegfilgrastim	92

3.2.7. Utilisation du G-CSF dans le cadre des chimiothérapies cytotoxiques associées à une incidence significative de neutropénies et dans le cadre des greffes de moelle osseuses allo ou hétérogéniques	93
3.2.8. Utilisation du G-CSF pour la mobilisation des cellules souches périphériques	97
3.2.9. Utilisation du filgrastime chez les patients atteints de neutropénies sévères congénitales, cycliques ou idiopathiques.....	98
3.2.10. Contre-indications du G-CSF.....	99
3.2.11. Effets secondaires.....	99
3.3. Intérêt des facteurs de croissance hématopoïétique dans les agranulocytoses médicamenteuses	100
XII. Prévention des récives	104
XIII. Conclusion.....	105
RESUMES	
REFERENCES	

I. Introduction :

L'agranulocytose est caractérisée classiquement par une réduction profonde des granulocytes dans la circulation sanguine entraînant une diminution du nombre des neutrophiles inférieur à $0,3 \times \text{Giga/L}$ et dans les formes les plus graves inférieur à $0,1 \times \text{Giga/L}$.

Sur le plan clinique, l'agranulocytose peut se manifester par un tableau infectieux plus ou moins sévère et parfois fatal : fièvre « nue », septicémie, choc septique, infections localisées type angine, infections cutanées variées et pneumonie.

L'agranulocytose médicamenteuse est de loin la plus fréquente, plus de deux tiers des cas d'agranulocytose sont liés aux médicaments.

Les infections virales telles que la mononucléose infectieuse ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les maladies systémiques (lupus érythémateux disséminé ou collagénose), le lymphome et la leucémie sont d'autres causes occasionnelles.

L'incidence annuelle de l'agranulocytose est estimée entre 2 et 9 cas par million d'habitants en fonction des régions. Plus de la moitié de ces épisodes survient chez les sujets plus de 60 ans. Les femmes sont deux fois plus à risque que les hommes. Le taux de mortalité est environ 10%, mais, il dépend, dans une large mesure, de la disponibilité d'un traitement urgent avec des antibiotiques. De nos jours, avec une prise en charge « optimisée » la mortalité est inférieure à 5 %. Les progrès attendus concernent la mise en place, en routine clinique, de protocoles standardisés incluant une antibiothérapie probabiliste à la moindre

infection et des facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF) en cas de marqueur de mauvais pronostic.

Dans les deux dernières décennies, plusieurs études pharmaco-épidémiologiques ont démontré un risque particulièrement élevé avec la clozapine, des antithyroïdiens de synthèse (le carbimazole ou le propylthiouracil), la ticlopidine, la noramidopyrine et la spironolactone.

Même si ce phénomène est rare, il est important d'enregistrer de façon périodique des informations sur ce type d'incident, d'autant plus que la sous notification observée en pharmacovigilance peut constituer un frein à l'identification de signal pour des médicaments récents. Par ailleurs, pour des médicaments particulièrement utiles en pratique clinique mais impliqués dans la survenue de ce type d'incident, on peut envisager des approches pharmacogénétiques pour déterminer des profils de patients à risque. Ainsi, il est important de disposer des données actualisées sur les médicaments impliqués.^[1]

- ***Objectives du travail***

Ce travail a pour objectives de décrire les aspects récents de l'agranulocytose, en insistant sur la physiopathologie, le diagnostic étiologique et la prise en charge thérapeutique.

II. Rappels hématologiques : ^[2.3.4.5]

1. La différenciation granulocytaire ou granulopoïèse :

La granulopoïèse est l'ensemble des mécanismes médullaires qui concourent à la formation des granulocytes, regroupant les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles.

Leurs noms dérivent de la présence de granulations dans leur cytoplasme, granules réagissant avec des colorants acides (éosinophiles), basiques (basophiles) ou les deux (neutrophiles).

Le processus de maturation des granulocytes nécessite environ 10 jours et, chez une personne adulte saine, $5 \cdot 10^{10}$ à 10^{11} neutrophiles sont produits par jour.

1.1. Les différentes étapes de la granulopoïèse :

Lors de la maturation dans la moelle, le neutrophile passe par différents stades de différenciation et de maturation avant de devenir un neutrophile mature.

➤ Les progéniteurs des neutrophiles sont les CFU-GM. Ils ne peuvent être visualisés et quantifiés que par des techniques de culture de progéniteurs hématopoïétiques.

➤ Les précurseurs comportent 4 stades cytologiques (**Figure 1**).

✓ le myéloblaste : cette cellule à un diamètre de 20 à 25 μ , elle possède 2 à 5 nucléoles et quelques granulations rouges dites azurophiles dans le cytoplasme ce qui donne à cette cellule un caractère basophile.

✓ le promyélocyte : cette cellule à un diamètre de 20 μ et de nombreuses

granulations azurophiles lui donnant un caractère basophile.

- ✓ le myélocyte neutrophile : c'est une cellule de 15 μ de diamètre. De nouvelles granulations dites spécifiques viennent s'ajouter aux premières. Les granulations de cette cellule ont les mêmes caractères que celles du polynucléaire neutrophile.

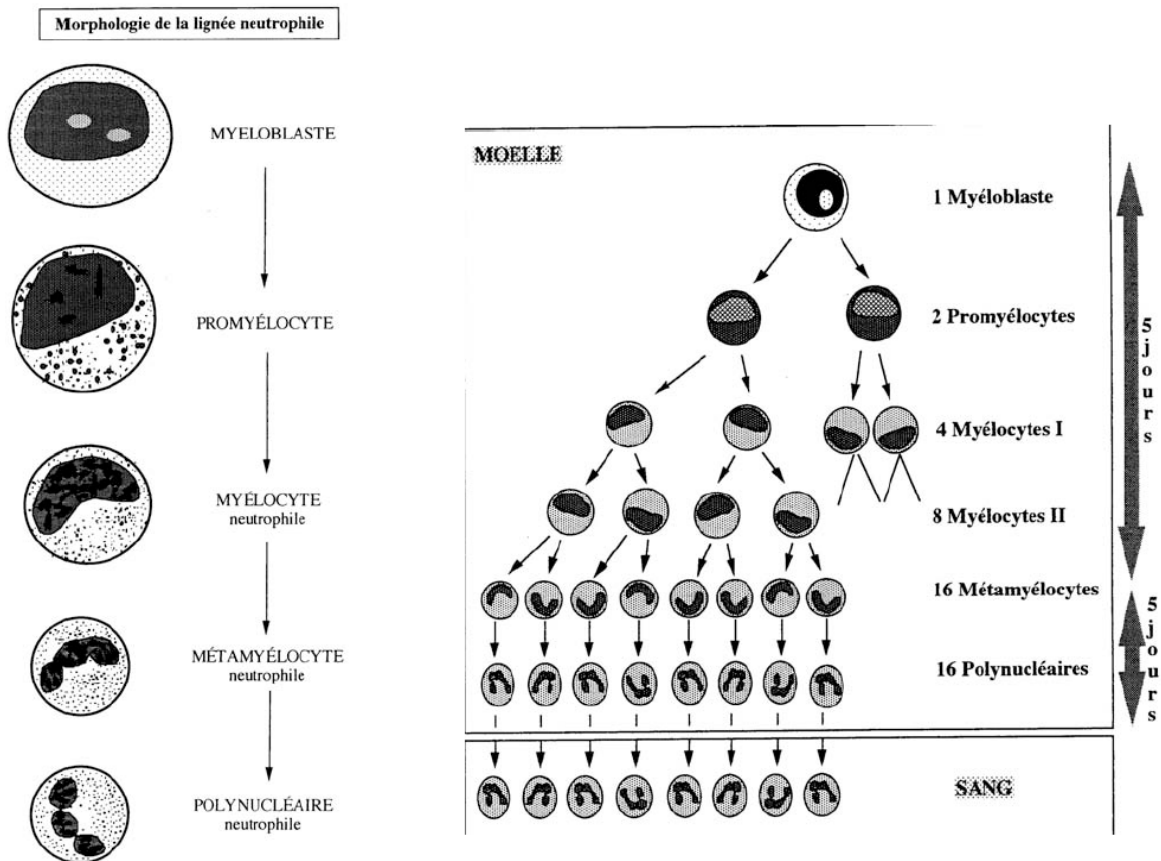


Figure 1 : Les précurseurs du polynucléaire neutrophile.

Les 4 stades cytologiques des précurseurs du polynucléaire neutrophile sont schématisés : myéloblaste, promyélocyte, myélocyte neutrophile et métamyélocyte. Le polynucléaire neutrophile est également représenté.

- ✓ le métamyélocyte : Cette cellule diffère de la précédente que par l'aspect de son noyau qui prend l'aspect réniforme.

Tous ces précurseurs restent exclusivement dans la moelle osseuse.

- ✓ Les polynucléaires neutrophiles.

1.2. La régulation de la granulopoïèse neutrophile : [5]

Plusieurs molécules interviennent, à différents stades, dans la régulation de la granulopoïèse, qui sont :

Facteurs de croissance :

Ils agissent directement ou indirectement sur la prolifération et la différenciation granulo- monocyttaire. Les facteurs de croissance spécifiques de cette voie sont le GM-CSF et plus particulièrement le G-CSF. L'IL-3 et le GM-CSF agissent, dès les stades précoces de la granulopoïèse. Ils induisent sa prolifération et l'engagent dans la différenciation. Le G-CSF et le M-CSF permettent à la différenciation d'aller à son terme, c'est-à-dire à produire des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Les cellules produisant ces différents facteurs de croissance permettent ainsi de réguler la granulopoïèse neutrophile.

Autres molécules :

Certaines vitamines ou dérivés sont nécessaires au bon déroulement de la maturation granuleuse. De façon générale, la vitamine B12 et les folates sont indispensables à la maturation des différentes lignées hématopoïétiques [2] (Koury *et al*, 2004). La vitamine A et ses dérivés (acide rétinoïque) sont eux nécessaire au bon déroulement de la granulopoïèse neutrophile.

- **Régulation transcriptionnelle :**

L'action des facteurs de croissance aboutit à l'expression séquentielle de gènes spécifiques fortement régulés par des facteurs de transcription.

2. Aspect morphologique et fonctions des polynucléaires neutrophiles :

2.1. Aspect morphologique des polynucléaires neutrophiles :

Le polynucléaire neutrophile est caractérisé par un noyau polylobé contenant généralement 3 lobes et des granulations cytoplasmiques fines dites neutrophiles (**figure 2**) : granules primaires azurophiles contenant des peroxydases et des phosphatases acides et granules spécifiques ou neutrophiles contenant des phosphatases alcalines. Il y a dans l'organisme entre 1,5 à 7,0 Giga/L de polynucléaires neutrophiles.

Polynucléaires neutrophiles normaux montrant la lobulation nucléaire (**figure 3**) typique, les lobes étant réunis par de fins filaments chromatiniens, des polynucléaires neutrophiles normaux pouvant montrer jusqu'à 5 lobes. Le polynucléaire inférieur montre un corps de Bar (**figure 4**) appendu au lobe nucléaire.

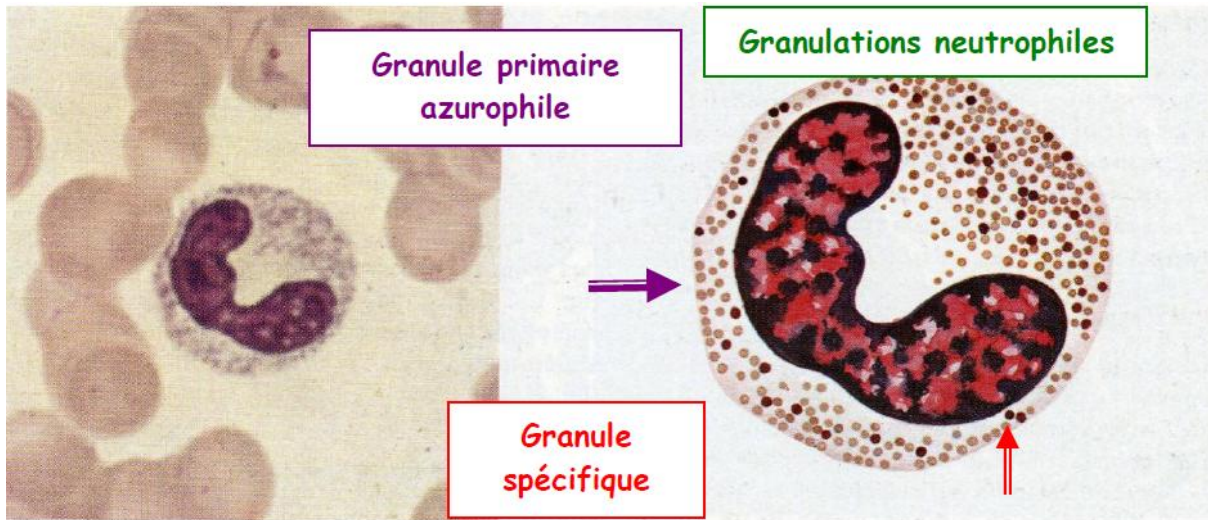


Figure 2 : Les granulations primaires azurophile et les granulations neutrophiles.

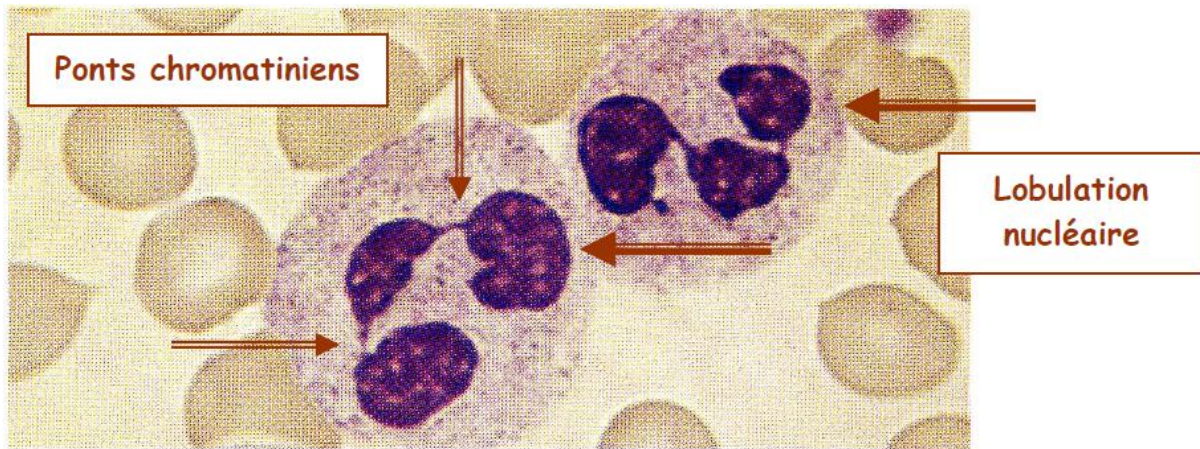


Figure 3 : Les lobulations nucléaires.

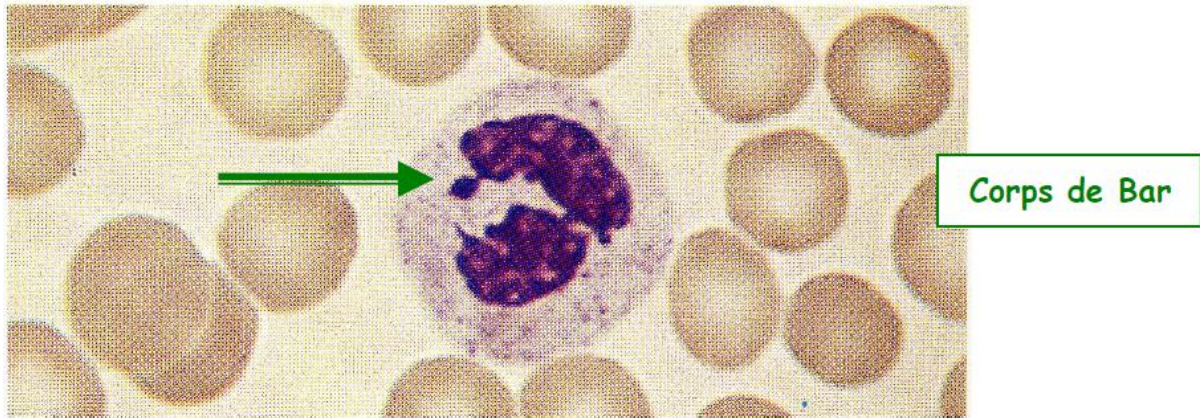


Figure 4 : Le corps de Bar.

2.2. Rôles des polynucléaires neutrophiles : ^[16]

2.2.1. Migration tissulaire : ^[16]

Les polynucléaires neutrophiles sont physiologiquement au repos dans le sang circulant, mais sous l'influence de différents stimuli provenant du foyer infectieux ou inflammatoire, les polynucléaires neutrophiles adhèrent aux cellules endothéliales, se glissent entre celles-ci (diapédèse) pour se diriger de façon orientée vers leur cible au niveau tissulaire.

Les étapes qui conduisent les polynucléaires neutrophiles à adhérer puis à migrer vers le foyer inflammatoire sont extrêmement bien orchestrées par les médiateurs de l'inflammation et sous la dépendance des protéines de l'adhésion exprimées d'une part par les polynucléaires neutrophiles, d'autre part par les cellules endothéliales.

Les polynucléaires neutrophiles vont d'abord adhérer de façon transitoire aux cellules endothéliales par l'intermédiaire de molécules d'adhésion de la famille des sélectines (L-sélectine à la surface des PN, E et P-sélectine à la surface des

cellules endothéliales activées par des médiateurs provenant du foyer inflammatoire) et rouler à la surface de l'endothélium active.

L'endothélium produit lui-même des médiateurs de l'inflammation stimulant le polynucléaire neutrophile. Cette stimulation se traduit par la perte des L-sélectines par coupure protéolytique et l'augmentation de l'expression membranaire des $\beta 2$ intégrines, en particulier CD11 b/CD18 par dégranulation.

Cette modulation de l'expression des molécules d'adhérence a la surface des polynucléaires neutrophiles induit une adhésion de forte affinité aux cellules endothéliales et un arrêt du roulement, qui est un préalable à la migration transendothéliale. Cette étape est capitale dans le fonctionnement approprié du polynucléaire neutrophile dont le but est d'éliminer, au niveau du foyer inflammatoire, l'agent pathogène. Une hyperactivation au moment de l'adhésion du polynucléaire neutrophile aux cellules endothéliales des veinules postcapillaires peut être responsable d'une destruction de celles-ci et de lésions tissulaires sévères.

La migration orientée vers le site inflammatoire se fait sous l'influence d'un gradient de substances chimioattractantes (à propriétés chimiotactiques et chimiocinétiques positives) provenant de la cible ou dont la production est induite par la cible. Durant la migration, les polynucléaires neutrophiles changent de forme et se «polarisent» dans le sens du gradient de substances chimioattractantes.

Les principales substances chimioattractantes sont les N-formyl-peptides dérivés des protéines bactériennes, le C5a, le leucotriène B4 (LTB4), le *platelet activating factor* (PAF) et les chimiokines dont le prototype est l'IL-8 pour le polynucléaire neutrophile.

Les facteurs chimioattractants se lient à des récepteurs à sept domaines transmembranaires, dont l'extrémité C-terminale est couplée à une protéine G hétérotrimérique qui gouverne la transduction du signal. Les mécanismes du mouvement sont complexes faisant intervenir les mouvements du Ca^{++} intracellulaire et de nombreuses voies de signalisation aboutissant au déclenchement de la polymérisation/dépolymérisation des filaments d'actine. Une adhésion aux matrices extracellulaires correctement régulée est nécessaire au mouvement.

2.2.2. Adhésion et phagocytose : ^[16]

Au contact de la cible, des interactions directes interviennent entre cibles et polynucléaire neutrophile par l'intermédiaire des récepteurs de reconnaissance de motifs conservés au cours de l'évolution à la surface des microorganismes. De plus, des facteurs extracellulaires, les opsonines, permettent de faciliter l'adhésion entre la cible et le polynucléaire neutrophile.

Les opsonines sont principalement :

- Les immunoglobulines de classe G (IgG1 et IgG3) qui se fixent de façon spécifique sur les épitopes de l'agent pathogène et par l'intermédiaire de leur fragment cristallisable (Fc) sur les récepteurs $Fc\gamma$ des polynucléaires neutrophiles ($Fc\gamma R$ de type II et III exprimés constitutivement et $Fc\gamma R$ de type I induit par l'interféron γ).
- Les protéines du complément dérivées du C3, qui proviennent de l'activation du complément, soit par la voie classique, soit par la voie alterne. Cette activation génère les fractions C3b, C3bi, C3dg et C3d. Les fractions C3b et

C3bi déposées à la surface de la cible se lient aux récepteurs CR1 (CD35), CR3 (CD11 b/CD18) et CR4 (CD11 c/CD18) du PN.

La reconnaissance et l'adhésion à la cible sont le plus souvent suivies d'une phagocytose de la particule lorsque sa taille le permet et que les signaux transductionnels engagent ce mécanisme. Des pseudopodes cellulaires entourent la particule et l'englobent dans une vacuole de phagocytose. Les éléments du cytosquelette participant à l'englobement des agents pathogènes sont similaires à ceux intervenant dans le mouvement des polynucléaires neutrophiles.

2.2.3. Fonctions tueuses et sécrétoires des polynucléaires

neutrophiles : ^[16]

L'englobement du microorganisme en conjonction avec l'interaction au niveau membranaire de différentes molécules (N-formyl peptides dérivés des protéines bactériennes, endotoxines ou encore produits d'origine cellulaire tels que les cytokines) vont engager les phagocytes dans ses réponses effectrices, élimination de l'agent pathogène, régulation des réponses immunitaires et maintien de l'homéostasie tissulaire par la production de nombreux médiateurs **(Figure 5).**

2.2.3.1. Mécanismes tueurs :

Une séquence coordonnée d'événements conduit à l'élimination de l'agent pathogène.

Deux grands types de mécanismes interviennent de façon coopérative :

- D'une part des mécanismes de dégranulation indépendants de l'oxygène conduisant au déversement des substances bactéricides dans le phagosome.
- D'autre part la production de formes réactives de l'oxygène (FRO) par activation d'un système enzymatique, la NADPH oxydase.

Le déversement de la MPO à partir des granulations azurophiles dans le phagosome intervient dans la transformation des FRO, la fusion des sous-unités du cytochrome b558 stockées dans les membranes des granulations spécifiques avec celle du phagosome permet l'assemblage de la NADPH oxydase à ce niveau. La dégranulation se déroule dans un ordre précis : d'abord les vésicules sécrétoires, les gélatinases, les spécifiques puis les granulations azurophiles.

2.2.3.1.1. Le système bactéricide indépendant de l'oxygène :

Les mécanismes de dégranulation interviennent :

1) d'une part en induisant une augmentation de l'expression de certaines protéines à la surface du polynucléaire neutrophile : après dégranulation du polynucléaire neutrophile activé, certains constituants des membranes granulaires (récepteurs des N-formyl-peptides, molécules CD11 b/CD18) sont transférés vers la membrane cytoplasmique, permettant ainsi l'amplification des mécanismes de réception des signaux de stimulation et donc la destruction des microorganismes par le polynucléaire neutrophile.

2) d'autre part en déversant dans le phagosome leur contenu granulaire :

- des enzymes : hydrolases acides, glycosidases, protéases, etc. contribuent à la dégradation des microorganismes. Le fonctionnement des hydrolases acides est

favorise par une diminution du pH après fusion de vacuoles contenant une pompe à protons avec la membrane du phagosome ;

- le lysozyme : dégradant les liaisons mucosidiques au niveau de la paroi bactérienne, le lysozyme agit en synergie avec les protéases et d'autres enzymes de dégradation ;

-les protéines cationiques à action antibiotique.

2.2.3.1.2. Système NADPH-oxydase producteur des FRO :

Cette voie métabolique de l'oxygène est insensible au cyanure, et donc indépendante de la chaîne respiratoire mitochondriale. La consommation d'oxygène s'accompagne d'une augmentation de la consommation de glucose et de son catabolisme par la voie des hexoses mono-phosphates (VHMP).

Des travaux ont permis de démontrer par la suite que l'oxygène consommé servait à produire des FRO, tels que le radical anion super-oxyde, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le radical hydroxyle, l'oxygène singulier. Les FRO sont produites également par d'autres phagocytes (polynucléaires éosinophiles, monocytes et macrophages), cependant, la quantité ou la nature de ces dérivés varie.

Le système enzymatique impliqué dans la production de ces FRO est un système multimoléculaire complexe appelé NADPH-oxydase. Si des grands progrès ont été faits récemment dans la connaissance de ses différents composants, de nombreuses inconnues subsistent dans leurs interactions avec les autres composants cellulaires ainsi que dans les mécanismes qui contrôlent son activation.

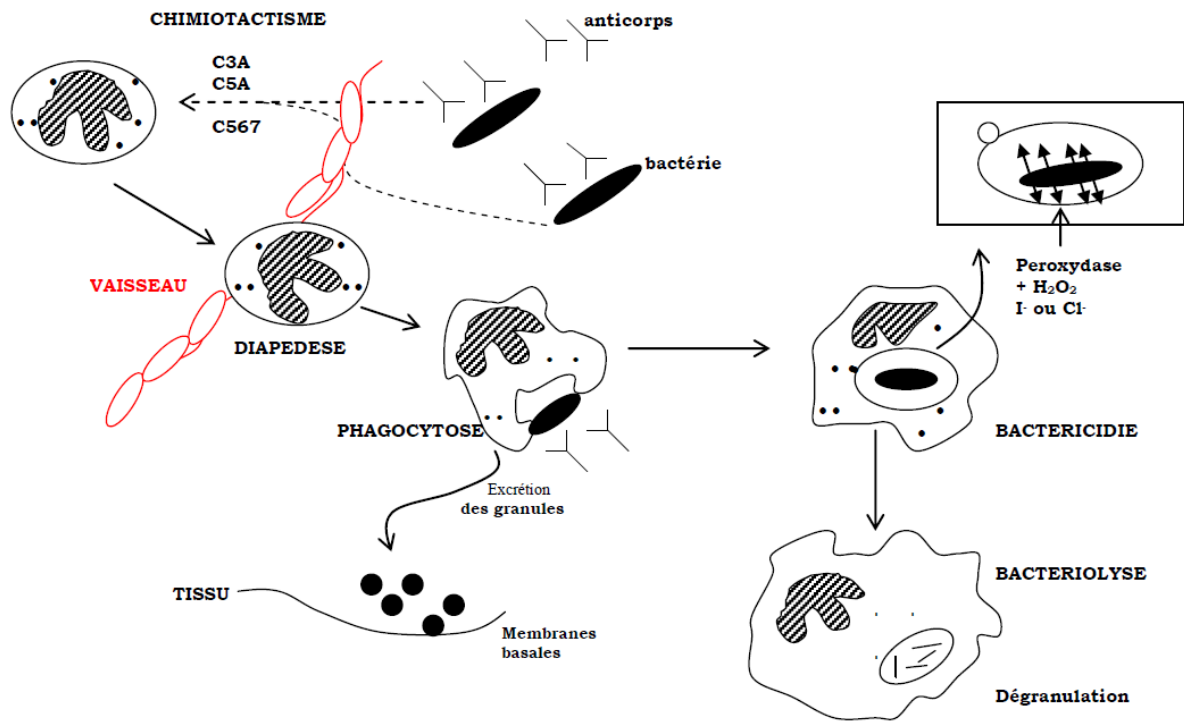


Figure 5 : Fonctions du polynucléaire neutrophile.

III. Définition de l'agranulocytose : [10.11.12.13.14.15.41]

L'agranulocytose est définie par l'absence de polynucléaires neutrophiles circulants ou réduction majeure de leur taux circulant $< 0.3 \text{ Giga/L}$.

Le plus souvent, il s'agit d'un accident idiosyncrasique lié à une absorption médicamenteuse, c'est l'agranulocytose aiguë médicamenteuse. C'est la cause la plus fréquente et la plus grave des accidents hématologiques d'origine médicamenteuse.

L'Organisation Mondiale de la Santé a établi un système de *grading* de la neutropénie, pour les agranulocytoses médicamenteuses, en fonction de la toxicité médicamenteuse :

- Une concentration de $PNN < 0,5 \text{ Giga/L}$ définit une neutropénie de *grade 4* ou *neutropénie sévère*.
- Une concentration de $PNN > 0,5 \text{ Giga/L}$ et $< 1 \text{ Giga/L}$ correspond à une neutropénie de *grade 3* ou *neutropénie grave*.
- Le terme de *neutropénie extrême* est également utilisé et correspond à une concentration de $PNN < 0,1 \text{ Giga/L}$.

Cette affection peut être d'origine :

- Centrale : défaut de production médullaire (aplasie post-radique, hémopathies, aplasie médicamenteuse, certaines maladies auto-immunes (MAI) : polyarthrite rhumatoïde (PR) et Felty...)
- Périphérique : excès de dégradation des PNN matures (MAI : PR, lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD)...; médicaments).

IV. Etiologies :

1. Agranulocytoses d'origine médicamenteuse : ^[17]

Les agranulocytoses médicamenteuses aiguës représentent l'accident médicamenteux hématologique le plus fréquemment reconnu. Elles sont généralement (93 %) diagnostiquées devant la survenue brutale d'un tableau infectieux sévère, avec fièvre élevée, frissons, plus ou moins accompagné de lésions bucco-pharyngées ulcéro-nécrotiques ou de points d'appel infectieux (ORL, cutané, pulmonaire, digestif). La gravité de la situation exige l'hospitalisation, l'isolement protecteur du patient et la mise en œuvre d'une antibiothérapie d'urgence après réalisation systématique d'hémocultures, même si ces dernières permettent rarement d'identifier le germe responsable. L'utilisation de facteurs de croissance granulocytaires permet d'accélérer la récupération hématologique, de réduire les complications fatales, de diminuer la durée de l'antibiothérapie et de l'hospitalisation.

Une origine médicamenteuse est trouvée dans 64 à 83 % des cas. L'incidence des cas attribuables à un médicament varie de 3,1 à 7,2 cas par an et par million d'habitants. On note souvent une élévation nette de l'incidence de l'agranulocytose chez les patients âgés et une prédominance féminine a souvent été évoquée. Les agranulocytoses représentent sur une période de 6 ans 2,4 % des effets indésirables graves médicamenteux notifiés aux 31 Centres régionaux de pharmacovigilance français. La sex-ratio est de 1 et dans 56 % des cas le patient à plus de 60 ans. L'évolution se fait vers le décès dans 5,7 % des cas.

La liste des médicaments incriminés est longue et essentiellement représentée par les anti-infectieux, les antalgiques et les psychotropes.

Selon la méthode française d'imputabilité et la réunion de consensus sur les cytopénies granuleuses ou plaquettaires secondaires à un médicament, il ressort que seule la survenue d'une cytopénie granuleuse isolée et réversible doit être considérée comme évocatrice d'une origine médicamenteuse mais, qu'en revanche, il n'existe aucune sémiologie évocatrice d'un médicament particulier. Pour ce qui est de la chronologie, le délai d'apparition de l'événement peut être considéré comme très suggestif s'il est inférieur ou égal à quatre jours entre le début du traitement et le diagnostic de cytopénie granuleuse pour un médicament antérieurement responsable d'une première cytopénie granuleuse chez le même malade. Le qualificatif de suggestif pourrait être appliqué à tout délai compris entre le début du traitement et les trois mois suivant la fin de celui-ci.

À l'arrêt du médicament incriminé, l'évolution est considérée comme suggestive si le chiffre des polynucléaires neutrophiles se normalise dans un délai d'un mois, non concluante si le chiffre de polynucléaire neutrophile se corrige entre le premier et le troisième mois, non suggestive si l'anomalie persiste après trois mois.

En cas d'agranulocytose médicamenteuse, la chronologie des prises reste donc au niveau de l'imputabilité globale d'un médicament, le point essentiel de l'interrogatoire. Celui-ci devra porter sur le traitement habituel du patient mais aussi sur toutes les autres substances prises, le plus souvent de façon itérative, et reconnues ou non par le patient comme des médicaments.

Les formes topiques, les «antalgiques oubliés», les «psychotropes non avoués» et toute prescription récente (chirurgien dentiste par exemple) devront être systématiquement recherchés.

Nous rappelons que les effets indésirables graves médicamenteux (un effet indésirable léthal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation) doivent être rapportés aux différents Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Cette démarche professionnelle est importante car elle favorise la surveillance «en commercialisation» de la stabilité du rapport «bénéfice/risque» d'un médicament, rapport qui lui a été attribué sur les éléments fournis par le dossier d'AMM.

Enfin, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance pourront aider le clinicien dans la recherche non seulement du ou des médicaments à incriminer, mais aussi de toute substance issue d'une même filiation chimique ou dont un élément de la structure pourrait être considéré comme responsable de l'effet indésirable et ce, afin d'éviter autant que faire se peut, un nouvel accident iatrogénique.

Pour mémoire :

La chimiothérapie anticancéreuse utilise des médicaments toxiques pour les cellules néoplasiques par blocage des divisions cellulaires. La toxicité hématologique est le facteur limitant essentiel de la chimiothérapie. Les agents cytotoxiques affectent de façon variable le compartiment des cellules souches médullaires, agissant sur des progéniteurs précoces ou tardives. Les agents les plus toxiques sont les anthracyclines et les alkylants. Leur toxicité est dose-dépendante, majorée en cas d'association de plusieurs drogues ou avec une radiothérapie concomitante. Elle se manifeste essentiellement par une neutropénie et une thrombopénie. La neutropénie est maximale (nadir) vers le dixième - quatorzième jour après la chimiothérapie. Elle peut atteindre le stade

d'agranulocytose en cas de surdosage inopportun ou de chimiothérapie intentionnellement aplasante.

2. Les autres causes d'agranulocytose : ^[42.43.44]

2.1. Agranulocytoses auto-immunes non toxiques :

2.1.1 Neutropénie néonatale iso-immune :

C'est l'équivalent de la maladie auto-immune hémolytique lié au groupe RH du nouveau-né pour les antigènes des polynucléaires.

2.1.2 Expansions de grands lymphocytes granuleux (LGL)

2.1.2.1 Proliférations de LGL : ^[44.49.50]

Les neutropénies auto-immunes (NAI) secondaires au cours des syndromes lymphoprolifératifs sont rarement isolées. Les plus fréquentes sont secondaires aux proliférations à grands lymphocytes granuleux (LGL).

La leucémie à LGL est une prolifération clonale de lymphocytes T cytotoxiques ou NK. La neutropénie est observée dans plus de 80 % des cas, sévère (inférieur à 0,5 Giga/L) chez près d'un patient sur deux (45 %). L'âge médian des patients est de 60 ans, avec un sex-ratio de 1. Des infections ou une fièvre isolée sont observées dans 20 à 40 % des cas. Une splénomégalie est présente dans 20 à 50 % des cas et une hépatomégalie dans 10 à 20 %, alors que les adénopathies sont exceptionnelles. Physiologiquement, les LGL représentent 10 à 15 % des cellules mononuclées, soit $0,25 \pm 0,05$ Giga/L.

Les mécanismes de la neutropénie sont multiples : auto-anticorps anti-neutrophiles, complexes immuns, cytotoxicité directe par perforine/granzyme. Les leucémies à LGL sont associées à diverses manifestations auto-immunes. La plus classique est l'association à la polyarthrite rhumatoïde (pseudosyndrome de Felty) dans 33 % des cas, ou plus rarement le syndrome de Sjögren ou le LEAD. L'anémie peut être en rapport avec une érythroblastopénie (8 à 19 %) ou une hémolyse auto-immune plus rarement. Un purpura thrombopénique auto-immun est parfois rapporté.

Il est recommandé devant une neutropénie inexpliquée, même sans expansion de LGL, de réaliser un immunophénotypage des lymphocytes circulants.

2.1.2.2 Syndrome de Felty : [47.48]

L'association d'une neutropénie inexpliquée à une splénomégalie au cours d'une polyarthrite rhumatoïde, généralement séropositive et destructrice, définit le syndrome de Felty. La présence d'un clone T (avec ou sans LGL) chez plus de la moitié des patients, le même terrain génétique HLADR4+ suggèrent un spectre commun avec les proliférations chroniques à LGL. La neutropénie chez ces patients est le plus souvent chronique. Elle peut être sévère (inférieur à 0,2 G/L) et compliquée d'infections récurrentes.

Les mécanismes pathogéniques en cause sont complexes et multiples. Les auto-anticorps anti- polynucléaires neutrophiles et les complexes immuns adhérant à ces cellules semblent entraîner une destruction accrue ainsi qu'une margination périphérique excessive des polynucléaires neutrophiles.

Par ailleurs, la neutropénie serait la résultante d'une inhibition de la granulopoïèse médullaire par certaines cytokines pro-inflammatoires. Des anticorps anti-G-CSF, d'isotype IgG, ont également été décrits au cours du syndrome de Felty. Enfin, l'association fréquente d'une expansion des LGL est également impliquée dans la pathogénie de ces neutropénies.

2.1.3 Neutropénie chronique auto-immune : [51]

Isolée ou entrant dans le cadre d'un LEAD, d'une arthrite rhumatoïde, d'un syndrome de Sjögren, d'une granulomatose de Wegener ou d'une hépatite chronique.

2.2 Agranulocytose constitutionnelle (syndrome de Kostmann) : [51]

C'est une maladie rare autosomique récessive résultant de la mutation de quatre gènes, ceux de la neutrophile élastase (ELA2), le gène GFI1, le gène HAX1 et les mutations activatrices du gène de la maladie de Wiskott-Aldrich (WASP). Elle débute dans les premiers jours de vie par des infections graves, pouvant aboutir à la mort en quelques mois. L'administration de G-CSF en sous-cutanée est efficace et représente un progrès important. La moelle montre un blocage à la transition promyélocyte-myélocyte avec une absence de formes matures.

2.3 Agranulocytose cyclique : [51]

C'est une maladie rare autosomale dominante caractérisée par une agranulocytose cyclique se reproduisant tous les 21 jours (atteinte de l'élastase à

des sites différents du syndrome de Kostmann). La neutropénie parfois très profonde dure 3 à 10 jours. Sa transmission est dominante. Elle est aussi améliorée par le GCSF.

2.4. Neutropénie chronique idiopathique sévère : ^[51]

Chez certains patients, la neutropénie peut être très sévère sans identification d'étiologies. Avant de classer un patient dans cette catégorie, il est essentiel de bien exclure toute autre étiologie, en particulier la recherche d'auto-anticorps.

2.5. Agranulocytoses d'origine infectieuse :

Ce sont des septicémies graves d'origine bactérienne, virale (mononucléose infectieuse, cytomégalovirus, virus de l'immunodéficience humaine, parvovirus B19, hépatite virale) ou parasitaires (leishmaniose viscérale). Cette agranulocytose ne constitue pas la cause mais la conséquence de l'infection. L'existence d'une importante myélémie associée à la neutropénie extrême constitue le meilleur argument pour distinguer ce tableau d'une agranulocytose médicamenteuse.

V. *Epidémiologie* : [52.53.54.55.56.57]

Les médicaments sont la cause la plus fréquente d'agranulocytose. L'Agranulocytose médicamenteuse est une affection très rare puisque son incidence est habituellement estimée entre 2 et 9 cas/million d'habitants/ an. Des variations régionales de cette incidence ont été mises en évidence. Dans l'étude prospective *International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS)*, l'incidence annuelle de l'Agranulocytose médicamenteuse est de 1,5 cas/million d'habitants à Milan tandis qu'elle est de 5,5 cas/million d'habitants à Budapest. Aux États-Unis, cette incidence varie entre 2,4 et 15 cas/million d'habitant/an en fonction des États. Enfin, l'incidence la plus faible rapportée à ce jour concerne la Thaïlande avec moins de 1 cas/million d'habitants/an à Bangkok. Les différences géographiques en termes d'usage des médicaments sont probablement la principale explication à cette observation. Le rôle d'éventuels facteurs environnementaux ou génétiques ne peut cependant être exclu. L'incidence de L'agranulocytose médicamenteuse semble stable au cours du temps probablement car les effets d'une vigilance accrue (mesures préventives et retrait de certains médicaments) sont annulés par ceux liés à l'introduction de nouveaux médicaments et/ou classes thérapeutiques.

Plus de la moitié de ces épisodes survient chez les sujets plus de 60 ans. Les femmes sont deux fois plus à risque que les hommes. Le taux de fatalité est environ 10%, mais, il dépend, dans une large mesure, de la disponibilité d'un traitement urgent avec des antibiotiques. De nos jours, avec une prise en charge « optimisée » la mortalité est inférieure à 5 %. Les progrès attendus concernent la mise en place, en routine clinique, de protocoles standardisés incluant une

antibiothérapie probabiliste à la moindre infection et des facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF) en cas de marqueur de mauvais pronostic.

Plus récemment, *Ibanez et al.* ^[56], dans une étude des cas témoins, ont identifié 396 cas d'agranulocytose à Barcelone (Espagne) à partir des données de 17 services hospitaliers d'hématologie. Ils ont trouvé un taux d'incidence annuelle de 3,46 cas par million d'habitants (avec un taux augmentant avec l'âge). Le taux de létalité était de 7,0% et le taux de mortalité de 0,24 par million d'habitants. Le médicament le plus impliqué était la ticlopidine suivi par le dobésilate de calcium, les antithyroïdiens de synthèse, la noramidopyrine et la spironolactone. Dans ces deux études, les cas d'agranulocytose ont été identifiés grâce aux contacts avec les laboratoires d'hématologie.

VI. Mécanismes physiopathologiques des agranulocytoses

médicamenteuses :

D'après les travaux réalisés jusqu'à présent (surtout in vitro), les agranulocytoses médicamenteuses seraient la conséquence de deux mécanismes principaux : immuno-allergiques et/ou toxiques sans qu'un mécanisme puisse toujours être clair pour un médicament donné ou invariablement en cause pour un même médicament (**Tableau I**).

Tableau I : Caractères des agranulocytoses selon le mécanisme toxique ou immuno-allergique. ^[34]

Mécanisme	Immuno-allergique	Toxique
Médicament type	Amidopyrine et dérivés	Phénothiazines
Délai d'apparition	Jours ou semaines	Semaines ou mois
Signes cliniques	Aigus, francs	Asymptomatique ou insidieux
Réintroduction du produit	Récidive immédiate (dose-indépendante)	Période de latence (dose-dépendante)
Tests biologiques	Leuco-agglutinines	Toxicité cellulaire directe

*1. Les agranulocytoses médicamenteuses d'origine immuno-
allergique :* [25.34.54.57]

L'accident médicamenteux est indépendant de la dose administrée. Il nécessite un contact préalable avec le médicament, il ne survient jamais après la première introduction du médicament.

Le délai entre le premier contact et la réintroduction n'a aucune importance.

Lors de la réintroduction du médicament, la disparition des neutrophiles est rapide en quelques heures.

Ces accidents seraient secondaires à la présence d'anticorps dirigés contre les polynucléaires neutrophiles ou leurs précurseurs myéloïdes. La capacité de ces anticorps à se fixer au niveau de ces cellules dépendrait de la présence du médicament en cause ou de l'un de ses métabolites intermédiaires. L'activation du complément et la cytotoxicité dépendante des anticorps seraient les deux mécanismes effecteurs essentiels responsables de la destruction des cellules myéloïdes. Ils intéressent uniquement la lignée granulocytaire et qui sont devenues très minoritaires depuis l'éviction des dérivés du pyramidon et de la phénylbutazone,

Ce mécanisme est démontré pour l'amydopyrine, le diclofénac, les pénicillines, les antithyroïdiens de synthèse, les antipaludéens, le levamisole, la chlorpropamide, la clozapine.

Trois mécanismes immunologiques sont évoqués (*Figure 6; Figure 7*) :

- l'haptène médicament se combine à une protéine membranaire, le médicament se fixe sur la membrane du polynucléaire, induit la formation d'anticorps dirigés contre ce complexe devenu antigénique, et qui sont

responsables de la lyse cellulaire par phagocytose des polynucléaires par les macrophages.

- l'haptène médicament se combine à une protéine circulante. Les anticorps produits se lient à ce complexe et entraînent la formation de complexes adsorbés à la surface des PNN qui sont lysés par l'activation du complément.
- rarement le médicament altère la membrane des PNN entraînant la formation d'auto-anticorps.

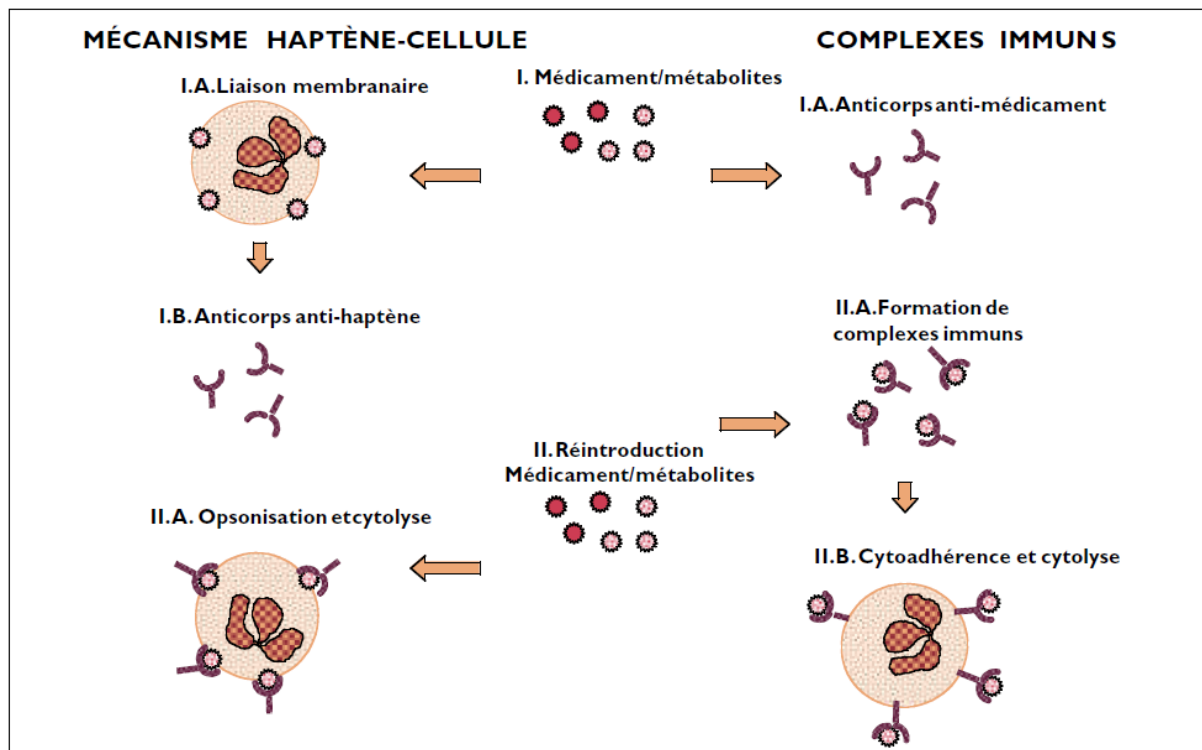


Figure 6: Mécanismes incriminés dans l'agranulocytose immuno-allergique. Dans le type « haptène-cellule » (à gauche) le médicament ou plus probablement un de ses métabolites (I) se lie à la membrane cellulaire (IA) et déclenche une réaction anticorps anti-haptène (IB). Lors de réintroduction du médicament, les anticorps déclenchent l'opsonisation et la cytolysse complément-dépendante (IIA). Dans le mécanisme « complexes immuns » (à droite), le médicament ou un de ses métabolites (I) déclenche une réaction anticorps anti-médicament (IA). Lors de réintroduction du médicament, les complexes anticorps anti-médicament (IIA) se déposent sur les neutrophiles et déclenchent la cytoadhérence et la cytolysse complément-dépendante (IIB).^[34]

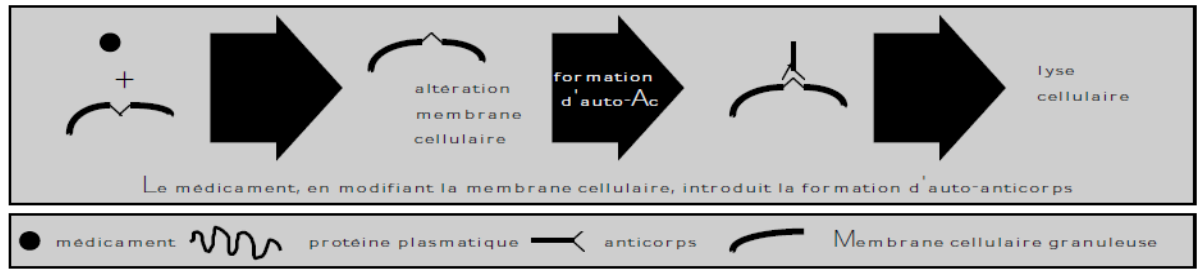


Figure 7: Mécanismes incriminés dans l'agranulocytose immuno-allergique.

Le médicament altère la membrane des PNN entraînant la formation d'auto-anticorps. ^[34]

Cette activité lytique s'exerce sur le compartiment circulant, éventuellement sur les précurseurs granuleux médullaires partageant les mêmes déterminants antigéniques que les granulocytes circulants.

2. Les agranulocytoses médicamenteuses d'origine toxique :

[25.34.52.54.57.58.59.60.61]

Les agranulocytoses médicamenteuses d'origine toxique seraient dues à des produits intermédiaires issus du métabolisme du médicament en cause. Ces métabolites intermédiaires exerceraient leur toxicité directement sur les précurseurs myéloïdes ou indirectement sur le microenvironnement médullaire entraînant alors une dérégulation de la granulopoïèse normale. Ces métabolites réactifs pourraient aussi entraîner des modifications immunogènes au niveau de la membrane des cellules myéloïdes à l'origine de la synthèse d'anticorps dirigés contre ces cellules. L'atteinte porte sur les cellules souches myéloïdes et une toxicité modérée sur les autres lignées, érythroblastique et

mégacaryocytaire, peut se voir, avec action centrale (blocage de maturation, prolifération ou dégradation de progéniteurs myéloïdes).

La neutropénie est plus fréquente que l'agranulocytose qui n'en est que l'aboutissement extrême et qui s'installe lentement avec ou non un déficit des autres lignées (pancytopénie possible si atteinte précoce).

Le polymorphisme génétique des enzymes intervenant dans les voies complexes de formation ou de dégradation de ces métabolites réactifs serait impliqué dans la susceptibilité aux agranulocytoses médicamenteuses d'origine toxique. L'agranulocytose médicamenteuse liée à la clozapine est l'un des principaux modèles d'agranulocytose médicamenteuse toxique. L'oxydation de la clozapine par le système enzymatique NADPH-myéloperoxydase serait à l'origine de la production d'ions nitrenium hautement réactifs. Ces ions entraîneraient une déplétion cellulaire en ATP (adénosine triphosphate) et en glutathion augmentant la susceptibilité des neutrophiles à l'apoptose. Le variant allélique MPO-436A du gène de myéloperoxydase serait associé à un risque accru d'agranulocytose médicamenteuse à la clozapine. Le polymorphisme génétique de la NADPH-oxydase n'augmenterait pas ce risque. D'autres polymorphismes génétiques semblent jouer un rôle dans la physiopathologie de l'agranulocytose médicamenteuse d'origine toxique puisqu'un lien a été identifié entre certains antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et II et le risque d'agranulocytose médicamenteuse à la clozapine.

Il est probable que les mécanismes immuno-allergiques et toxiques ne soient pas exclusifs pour un même médicament.

Les agranulocytoses médicamenteuses d'origine toxique sont dose dépendant en général et apparaissant lors de traitements prolongés avec aggravation

progressive lors de la poursuite du traitement. Une seconde administration du médicament n'entraînera pas de toxicité si les doses sont plus faibles, mais sera à nouveau toxique lorsque des doses plus importantes seront atteintes.

3. Médicaments incriminés : [52.53.55.56.62.63.64]

La plupart des médicaments incriminés dans la survenue de l'agranulocytose sont répertoriés dans **tableau II**. La durée d'exposition au médicament responsable est le plus souvent supérieure à 1 mois.

Les principales sources d'information permettant l'identification de ces médicaments sont les publications des cas cliniques et les études épidémiologiques. Ces dernières ont pu mettre en évidence un risque d'agranulocytose médicamenteuse particulièrement important pour les médicaments suivants : les antithyroïdiens de synthèse, la ticlopidine, la dipyrone, le triméthoprim-sulfaméthoxazole, la carbamazépine et la sulfazaline. La clozapine est également reconnue comme à haut risque puisqu'elle est responsable d'agranulocytose aiguë chez 1 % des patients traités et ce essentiellement dans les 3 premiers mois de traitement.

Dans l'expérience aux HUS, les antibiotiques représentent la cause la plus fréquente des agranulocytoses médicamenteuses (23 %), notamment les bêtalactamines et le triméthoprim sulfaméthoxazole, suivi des antithyroïdiens (20 %) et des antiagrégants plaquettaires dont la ticlopidine dans (14 %) des cas, les neuroleptiques et les agents antiépileptiques dans 10 % des cas, puis les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans 7 % des cas. (**Figure 8**).

Tableau II : Médicaments incriminés dans la survenue d'agranulocytose [34]

Antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens	Acétaminophène (paracétamol), acide acétylsalicylique (aspirine), aminopyrine, benoxapofène, diclofénac, diflunisal, dipyron, fénoprofène, indométhacine, ibuprofène, naproxène, phénylbutazone, piroxicam, sulindac, ténoxicam, tolmetin
Antipsychotiques, hypnotiques, sédatifs et antidépresseurs	Amoxapine, chlomidamine, chlorpromazine, chlordiazépoxyde, clozapine, diazépam, fluoxétine, halopéridol, lévopromazine, imipramine, indalpin, méprobamate, miansérine, olanzapine, phénothiazines, rispéridone, tiapridal, ziprasidone
Antiépileptiques	Carbamazépine, éthosuximide, phénytoïne, triméthadione, acide valproïque
Antithyroïdiens	Carbimazole, méthimazole, perchlorate de potassium, thiocyanate, propylthio-uracile
Médicaments à visée cardiovasculaire	Acide acétylsalicylique, amiodarone, aprindine, bépridil, captopril, cinépazide, coumarines, dipyridamole, digoxine, flurbiprofène, furosémide, hydralazine, lisinopril, méthyl dopa, nifédipine, phénindione, procainamide, propafénone, propranolol, quinidine, ramipril, spironolactone, diurétiques thiazidiques, ticlopidine, vesnarinone
Médicaments anti-infectieux	Abacavir, acyclovir, amodiaquine, atovaquone, céphalosporines, chloramphénicol, chloroquine, chloroquine, ciprofloxacine, clindamycine, dapson, éthambutol, flucytosine, acide fusidique, gentamicine, hydroxychloroquine, isoniazide, levamisole, lincomycine, linézolide, macrolides, mébendazole, mépracrine, métronidazole, minocycline, nitrofurantoïne, norfloxacine, novobiocine, pénicillines, pyriméthamine, quinine, rifampicine, streptomycine, terbinafine, tétracycline, thioacétazone, tinidazole, triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole), vancomycine, zidovudine
Divers	Acétazolamide, acétylcystéine, allopurinol, aminoglutéthimide, arsenic, bézafibrate, bromphéniramine, calcium dobésilate, chlorophéniramine, cimétidine, colchicine, dapson, défériprone, famotidine, flutamide, composés contenant de l'or, glucocorticoïdes, hydroxychloroquine, mézalamine, métapyrilène, méthazolamide, métoclopramide, lévopoda, oméprazole, glibenclamide, composés contenant du mercure, pénicillamine, ranitidine, riluzole, sulfasalazine, sulfamides, tamoxifène, thénalidine, acide rétinolique, tripeleminamine

Il est à noter que les cas d'automédication à l'origine d'agranulocytose médicamenteuse sont exceptionnels (aucun cas dans cette série). En routine clinique, il est souvent extrêmement délicat d'établir une relation de causalité, la gravité de l'accident hématologique excluant a priori tout test ou toute tentative de réintroduction. Il est à noter toutefois que des critères stricts et consensuels sont disponibles dans la littérature pour étayer le diagnostic d'agranulocytose médicamenteuse.

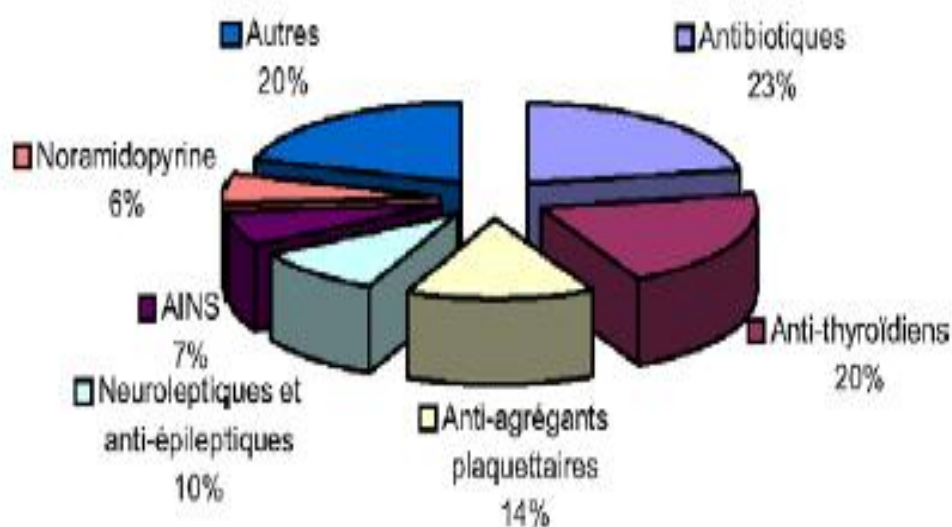


Figure 8 : Principales classes médicamenteuses incriminées dans la genèse des agranulocytoses médicamenteuses idiosyncrasiques aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg (n = 91). ^[56]

Contrairement à d'autres études, cette équipe (HUS) considère que les immunothérapies dont le rituximab (anti-CD20) et les anti-TNF alpha ne peuvent être responsables de réactions adverses idiosyncrasiques de par leur mécanisme d'action biologique. Par exemple, les neutropénies liées à l'utilisation du rituximab sont tardives (1 à 6 mois après la dernière perfusion) et seraient dues à une synthèse accrue « réactionnelle » de la cytokine BAFF entraînant une stimulation préférentielle de la lymphopoïèse B aux dépens de la granulopoïèse.

4. Marqueurs de susceptibilité : [23.52.56.64.65]

Pour quelques molécules, des antigènes d'histocompatibilités (HLA) ont été identifiés comme étant des marqueurs de susceptibilité aux agranulocytoses médicamenteuses. Ainsi, l'agranulocytose médicamenteuse induite par le lévamisole est associée à HLA-B27 et celle induite par la clozapine reliée à HLA-B38, DRB1*0402, DRB4*0101, DQB1*0201, et DQB1*0302 chez des sujets juifs et HLADR* 02, DRB*1601, DRB5*02 et DQB1*0502 chez les autres patients caucasiens. Il a également été rapporté que HLAB35 pourrait prévenir l'agranulocytose médicamenteuse liée à la clozapine dans ce dernier groupe de patients. Ces marqueurs ont toutefois une utilité toute relative en pratique clinique. À côté du système HLA, des maladies auto-immunes sous-jacentes, comme la polyarthrite rhumatoïde ou le LEAD, pourraient augmenter le risque de l'agranulocytose médicamenteuse chez des patients recevant du captopril.

Par ailleurs, les patients présentant une insuffisance rénale ou traités par probénicide pourraient également développer plus facilement ce type d'événement.

5. Mortalité et facteurs pronostics : [52.53.54.56.62.66]

La mortalité liée aux agranulocytoses médicamenteuses était de l'ordre de 10 à 16 % dans les études européennes datant d'une vingtaine d'années. Actuellement, elle est abaissée à environ 5 % illustrant les progrès effectués dans sa reconnaissance et sa prise en charge thérapeutique.

Les principaux facteurs influençant de manière négative le pronostic sont l'âge > 60 ans, la numération des polynucléaires neutrophiles au diagnostic < 100/mm³, un état infectieux sévère (septicémie et état de choc septique) et la présence de comorbidités (en particulier une insuffisance rénale définie par une créatininémie > 120 mmol/L).

La numération de polynucléaires neutrophiles < 100/mm³ semble être un facteur pronostique particulièrement important. Dans l'étude d'Andersohn et al ^[53]. Incluant 492 cas cliniques d'agranulocytose médicamenteuse, les patients avec moins de 100/mm³ polynucléaires neutrophiles avaient d'avantage d'infection focale, de septicémie et des complications fatales que les autres.

Le délai de normalisation de la numération des polynucléaires neutrophiles est le plus souvent compris entre deux et vingt quatre jours. Deux facteurs apparaissent significativement associés à un délai de récupération hématologique plus long : la numération de polynucléaires neutrophiles initialement < 100/mm³ et un syndrome infectieux sévère (bactériémie et état de choc septique). À l'inverse et comme nous le discuterons dans la partie consacrée à la prise en charge thérapeutique des agranulocytoses, les facteurs de croissance hématopoïétiques G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor) et GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) semblent raccourcir ce délai.

VII. Diagnostic positif d'agranulocytose :

1. Diagnostic clinique : ^[11.38.52.54.56.63.66.67]

1.1 Circonstances de découverte :

Historiquement, les premiers cas d'agranulocytose étaient décrits comme des tableaux d'atteinte ORL grave avec œdème et nécrose pharyngée d'issue rapidement fatale. À l'heure actuelle, les modes de présentation clinique des patients atteints d'agranulocytose sont très variables et les classiques angines ulcéro-nécrotiques ou infections sévères des tissus mous sont devenues inhabituelles.

Le début est brutal, survenant huit à quinze jours après le début du traitement impliqué ou immédiatement lors d'une nouvelle administration dans le cas d'un mécanisme immunologique. Cependant, dans le cas d'un mécanisme toxique, les signes peuvent apparaître beaucoup plus longtemps après l'exposition médicamenteuse.

L'agranulocytose peut être découverte chez un patient asymptomatique lorsque l'hémogramme est surveillé régulièrement en cas de traitement à risque comme avec les antithyroïdiens de synthèse ou la ticlopidine. Chez les sujets âgés, les manifestations cliniques d'agranulocytose sont souvent plus sévères puisque plus des deux tiers ont une septicémie ou un état de choc septique.

Dans l'aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle, le tableau infectieux s'accompagne d'un syndrome anémique et de signes hémorragiques cutanéomuqueux traduisant l'atteinte associée des lignées rouge et plaquettaire.

Une aplasie médullaire post-chimiothérapie n'a pas le caractère imprévisible des deux précédentes étiologies mais peut être dépistée par des contrôles systématiques de l'hémogramme, cette mesure étant indiquée en cas de délivrance d'une chimiothérapie intensive.

1.2 *Syndrome infectieux* : ^[11.38.52.54.56.63.66.67]

C'est l'élément clinique dominant, il associe :

-*Une fièvre supérieure à 38,5°C* souvent associée à un syndrome septicémique avec frissons, tachycardie, baisse tensionnelle voire état de choc inaugural, notamment lorsqu'elle est liée à une infection à germe gram négatif et constitue une grande urgence thérapeutique.

Le risque infectieux est majeur quand le taux des polynucléaires neutrophiles est $< 0,5$ Giga/l et est extrême quand le taux des polynucléaires neutrophiles est $< 0,2$ Giga/l.

La sémiologie d'une infection tissulaire peut être profondément modifiée chez le neutropénique, la fonction physiologique des polynucléaires neutrophiles s'exerce dans les tissus où ils assurent la destruction des agents infectieux bactériens et des levures. Le déficit tissulaire en polynucléaires neutrophiles favorise donc l'éclosion d'infections bactériennes et fongiques, mais en modifie aussi leur expression et leur évolution : pas d'inflammation, pas de suppuration, évolution vers la nécrose tissulaire, tendance à la diffusion tissulaire et la cellulite.

-Des lésions ulcéro-nécrotiques au niveau des muqueuses.

(Figure 9;Figure 10) Celles-ci sont en relation directe avec le déficit en polynucléaires. Creusantes, hyperalgiques, susceptibles de se surinfecter, elles prédominent au niveau de la cavité buccale mais elles peuvent intéresser toutes les muqueuses.

Certaines localisations infectieuses sont plus particulières : bucco-pharyngées (amygdales, voile du palais), gencives (lésions ulcéro-nécrotiques aphtoïdes), candidose digestive sévère, foyers pulmonaires systématisés et localisations périnéales pouvant s'associer à des cellulites extensives.

D'autres ne sont pas particulières à l'agranulocytose: infection urinaire, infection cutanée.

Le tableau infectieux peut être associé ou non à l'identification d'un foyer infectieux tissulaire cutané, ORL, pneumologique ou périnéal. L'évolution de l'angine est ulcéro-nécrotique, les pneumopathies engendrent des signes auscultatoires avec expression radiologique retardée, la cellulite périnéale ou péri anale ne présente pas de signes de collection.

Il n'y a habituellement pas d'organomégalie (ganglions, rate et foie sont de volume normal).

Au total la fièvre est en rapport avec une infection cliniquement documentée ou bactériologiquement documentée ou une fièvre isolée sans point d'appel localisé, est l'expression la plus habituelle de l'infection au début. Elle peut être aussi l'expression d'une bactériémie ou d'une infection viscérale grave menaçant la vie du patient.



Figure 9: Lésions infectieuses et ulcéralives du syndrome infectieux d'origine granulocytaire.



Figure 10 : Ulcération labiale (agranulocytose). ^[109]

La **Figure 11**, présente les différents tableaux cliniques observés dans une série strasbourgeoise (HUS) d'agranulocytose médicamenteuse. Ainsi, une fièvre isolée est rapportée dans 40 % des cas, une septicémie et/ou un choc septique dans 34 % et des infections localisées dans 16 %, avec 10 % de pneumonies. Il convient de remarquer que de nos jours la « classique » angine ulcéro-nécrotique, critère majeur d'agranulocytose médicamenteuse, et les cellulites extensives sont des modes de présentation « inhabituels » des agranulocytoses médicamenteuses, inférieurs à 10 % dans cette série (HUS).

Dans cette série, une documentation microbiologique est par ailleurs rapportée chez un tiers des patients, avec principalement des bacilles à Gram négatif et des staphylocoques. Il est à noter que ces tableaux relativement sévères s'expliquent

par le fait que cette série ne s'intéresse qu'aux patients hospitalisés, ayant a priori des manifestations cliniques potentiellement graves.

Ainsi, dans la littérature ou dans la vie « réelle », un certain nombre de patients sont totalement asymptomatiques, ces patients ne répondent pas à la définition stricto sensu de l'agranulocytose et/ou ont bénéficié d'une antibiothérapie optimale précoce et/ou d'un suivi régulier de l'hémogramme avec un diagnostic là aussi précoce.

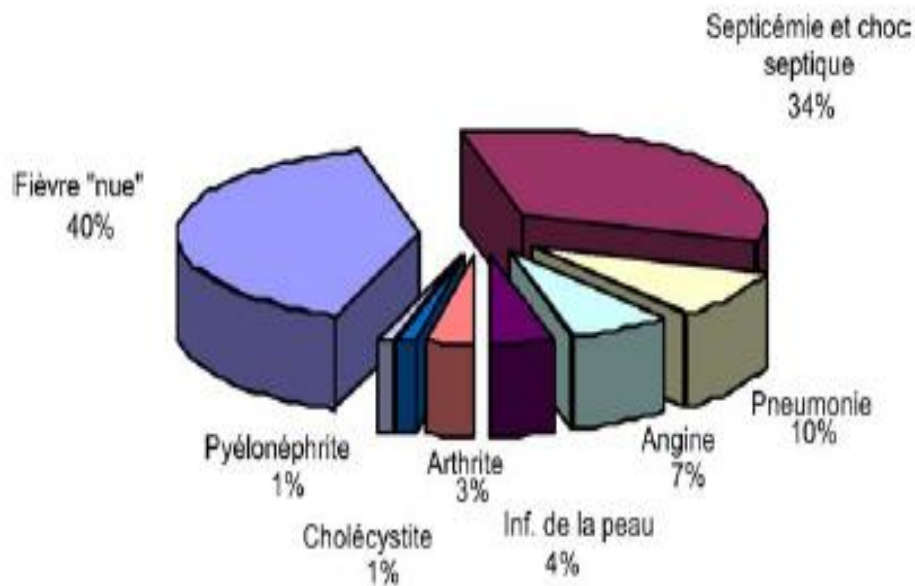


Figure 11: Principales manifestations cliniques rapportées dans la série d'agranulocytose médicamenteuse des Hôpitaux universitaires de Strasbourg (n = 91).^[56]

2. Diagnostic biologique :

2.1 Hémogramme : ^[3.4.5.6]

L'hémogramme est le premier examen biologique utilisé pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies. Ses indications sont très nombreuses et dépassent largement le cadre des pathologies hématologiques.

Il est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant de type EDTA.

L'hémogramme est un examen automatisé. Il a pour but d'apporter des informations quantitatives sur les cellules sanguines mais également des informations qualitatives.

2.1.1 Les indications de l'hémogramme :

Elles sont très nombreuses et difficiles à standardiser.

Un hémogramme doit être pratiqué devant :

- Des signes évoquant une diminution d'une ou plusieurs lignées sanguines :
 - Syndrome anémique : pâleur et/ou signes d'anorexie (palpitations, dyspnée...)
 - Syndrome hémorragique aigu, purpura, ecchymoses ou hématomes anormaux...
 - Syndrome infectieux inexplicé, persistant, récidivant ou grave.
- Une atteinte de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre au long cours, douleurs osseuses...
- Des signes évoquant une augmentation d'une ou plusieurs lignées sanguines :

- Erythrose cutanée ou prurit à l'eau,
- Thromboses artérielles ou veineuses,
- Syndrome tumoral : adénopathies, splénomégalie.
- Certaines situations systématiques ou bilans :
 - Grossesse
 - Médecine du travail
 - Médecine de dépistage
 - Bilans pré-opératoires
 - Bilans pré-thérapeutiques
 - Suivis thérapeutiques

Conditions de prescription :

Un *hémogramme* doit être pratiqué en *urgence* devant :

- Un état de choc
- Une pâleur intense
- Une angine ulcéro-nécrotique ou résistante aux antibiotiques
- Une fièvre élevée après prise de médicament, surtout après chimiothérapie antimitotique
- Une fièvre résistante aux antibiotiques
- Un purpura pétéchial avec syndrome hémorragique

Dans tous les cas :

L'hémogramme doit être pratiqué avant toute thérapeutique pouvant en modifier les données et l'interprétation (fer, vitamine B12, acide folique, transfusion ...).

2.2 Frottis sanguin : ^[3.6.7.8.9]

Si l'automate signale des anomalies quant au nombre de globules blancs ou de globules rouges, on devra contrôler sur un frottis sanguin.

Sur ce frottis, la description détaillée des globules rouges sera donnée sous forme semi-quantitative, exprimée par des croix (anisocytose ++, par exemple).

Certaines anomalies des globules rouges sont assez spécifiques et peuvent préciser le diagnostic. Si les globules blancs présentent des anomalies, on fera la numération manuellement. L'information obtenue peut orienter vers un diagnostic spécifique (présence de cellules blastiques associées à une leucémie aiguë, par exemple).

2.2.1 Confection du frottis :

Il doit être confectionné à partir d'un prélèvement au bout du doigt. En pratique, les prélèvements veineux sur anticoagulant EDTA peuvent être utilisés pour la confection de frottis sanguin. On dépose une microgoutte de sang sur l'extrémité droite de la lame hématologique préalablement lavée à l'eau savonneuse et séchée, on place la lamelle au-devant de la goutte puis on l'incline, le sang suit alors l'arrête par capillarité, et aussitôt étaler d'un seul geste en levant la main lorsqu'on arrive vers l'extrémité gauche de la lame hématologique, à l'aide d'un séchoir ou simplement par agitation à l'air on sèche rapidement la lame.

(Figure 12).

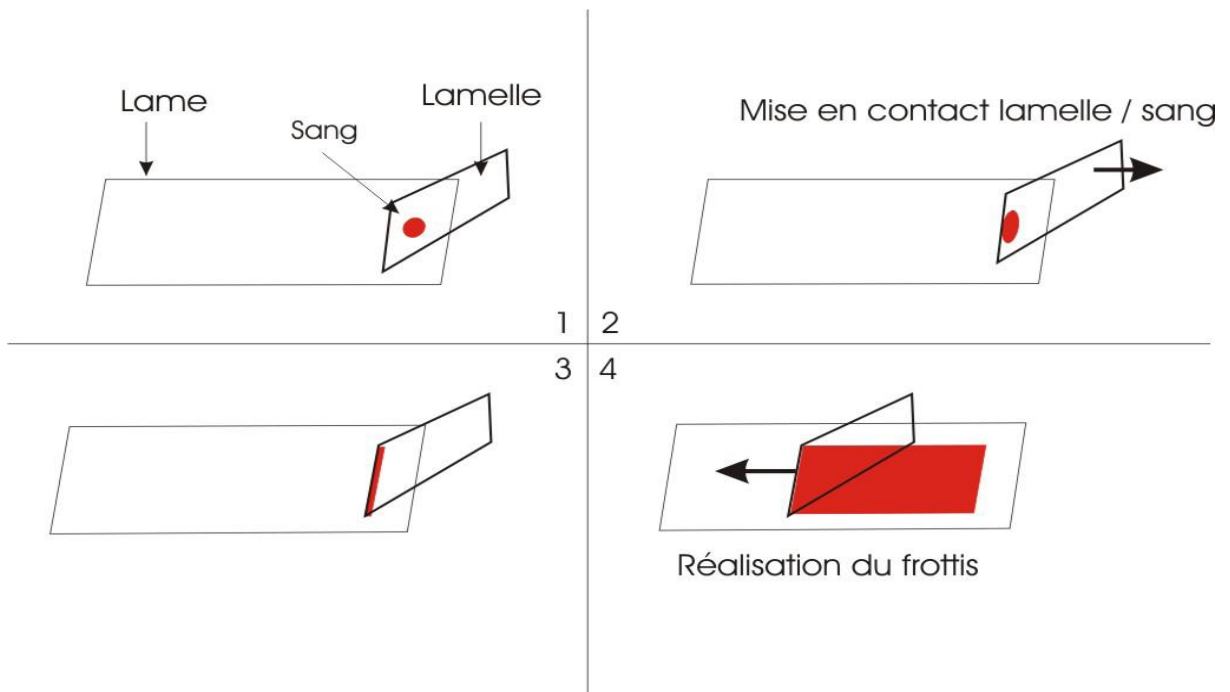


Figure 12 : Réalisation d'un frottis sanguin. ^[109]

2.2.2 Coloration panoptique :

Elle est réalisée dans des boîtes de Laveran :

- May Grünwald: Au cours de cette étape les frottis sont fixés à l'alcool méthylique du colorant pendant 5 minutes.
- Giemsa dilué 1/10 (20ml de Giemsa + 80ml d'eau): on laisse 25min, on rince ensuite sous un jet d'eau neutre. Les lames colorées sont égouttées et séchées à l'air.

2.2.3 Lecture au microscope :

Pour la lecture des frottis au microscope optique, il faut déplacer la lame de la façon suivante en commençant de l'extrémité gauche de manière à avoir une lecture bien homogène (Figure 13).



Figure 13 : Méthode de lecture d'un frottis sanguin.

2.3 Hémogramme et frottis sanguin en cas d'agranulocytose : ^[37.38.65.66]

- Leucocytes normaux ou diminués < 2 Giga/L
- **Polynucléaires neutrophiles $< 0,3$ Giga/L** Il existe une agranulocytose.
- Plaquettes normales ou diminuées
- GR normaux ou diminués

Le reste de la formule leucocytaire montre une majorité de lymphocytes, quelques monocytes, parfois une discrète éosinophilie (traduisant une réaction allergique). Il n'y a pas de forme anormale circulante. Les lignées rouge et plaquettaire sont classiquement indemnes dans l'agranulocytose aiguë médicamenteuse.

L'examen du frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa (indispensable) permet :

- De confirmer l'absence des polynucléaires neutrophiles
- D'éliminer les fausses neutropénies liées à un déficit en peroxydases ou à un phénomène de leuco-agglutination
- D'étudier la morphologie des polynucléaires neutrophiles : présence de vacuoles, morphologie normale, si origine médicamenteuse (parfois excès de granulations cytoplasmiques)
- Permet aussi la recherche des signes de dysplasie :
 - ✓ Noyau hypo- ou hypersegmenté, hypogranulation
 - ✓ Présence de cellules anormales : myélémie, érythroblastes
 - ✓ Cellules tumorales : blastes, tricho-leucocytes, grands lymphocytes granuleux

Dans le cadre d'une aplasie médullaire, il existe une anémie et une thrombopénie, définissant ainsi une pancytopénie.

L'hémogramme permet également la surveillance de la phase de récupération granuleuse. Les premiers signes sont habituellement l'augmentation des monocytes et l'apparition d'une myélémie faite d'éléments matures (myélocytes et métamyélocytes).

Il existe une remontée rapide des polynucléaires neutrophiles, avec parfois un passage en hyperleucocytose transitoire, dont le chiffre est d'autant plus important qu'auront été administrés des facteurs de croissance. Au maximum, on peut noter une réaction leucémoïde transitoire lors de cette phase de récupération. Une hyperplaquettose réactionnelle ainsi qu'une crise réticulocytaire peuvent également être observées.

2.4. Myélogramme : ^[68.69.70.71.72.73]

Le myélogramme est l'ensemble des éléments fournis par l'examen au microscope d'un frottis de moelle osseuse hématopoïétique recueillie par ponction-aspiration. Il comprend l'appréciation de la richesse du frottis en cellules nucléées (lignée mégacaryocytaire comprise), du pourcentage de chacune des catégories de cellules et de leur morphologie.

Il permet également la mise en évidence de parasites, d'agents infectieux et de cellules tumorales d'origine médullaire ou étrangères (métastases).

2.4.1. Indications :

La décision d'évaluer la moelle osseuse doit être prise dans plusieurs situations:

- lors d'affection à dominante hématologique primaire ou secondaire sans que celle-ci ne puisse être explicitée par l'hémogramme.
- lors de la mise en évidence de cellules inhabituelles (mastocyte) ou de morphologie anormale ou de blastes dans le sang (dysmyélopoïèse, leucémies, forme leucémique de lymphome, ...).
- dans le cadre du bilan d'extension du lymphome malin ou du mastocytome.
- lors de suspicion de maladies spécifiques telles que le myélome multiple, l'histiocytose maligne ou la leishmaniose.
- lors d'hyperprotidémie ou d'hypercalcémies inexplicées.
- lors de lésions osseuses radiotransparentes pouvant évoquer une lyse tumorale.

(Tableau III).

2.4.2. Contre-indications :

Il existe peu de contre-indications absolues à la réalisation d'un prélèvement médullaire. On retiendra l'hémophilie et les troubles graves de la coagulation pour lesquels le prélèvement pourra être réalisé sous fractions coagulantes, plasma frais congelé ou concentrés plaquettaires selon la pathologie responsable. La thrombopénie, même sévère, sans thrombopathie avérée ne constitue pas une contre-indication absolue, c'est même au contraire une indication fréquente à la réalisation d'un myélogramme. Quel que soit le trouble de l'hémostase, certaines précautions s'imposent : le territoire sternal est à privilégier en raison de sa situation superficielle, la compression du point de ponction doit être prolongée et une surveillance du patient après le geste permet de détecter un éventuel saignement différé. Un antécédent de radiothérapie localisée sur la zone de prélèvement doit faire modifier le choix du site, le geste est en effet inutile et risque d'aboutir à une aspiration non productive. De même, en cas de lésion cutanée au niveau du point de ponction, il est préférable, dans la mesure du possible, de changer de site de prélèvement en raison de l'augmentation du risque infectieux. Enfin, si elle ne constitue pas forcément une contre indication, toute pathologie entraînant une modification des rapports anatomiques normaux est à prendre en considération pour poser l'indication d'une ponction aspiration médullaire.

2.4. Tableau III: Indications pour l'examen de la moelle osseuse. [69]

Modifications persistantes et inexpliquées d'une lignée cellulaire

- Diminution cellulaire (anémie, neutropénie, thrombocytopénie)
- Augmentation cellulaire (polycythémie, leucocytose, thrombocytose)

Modifications affectant plus d'une lignée cellulaire

i.e. anémie et thrombocytopénie, anémie et neutropénie

Cellules circulantes anormales

- Érythroblastose en l'absence d'anémie régénérative
- Déplacement à gauche de la courbe d'Arneth (nombreux granulocytes neutrophiles possédant une faible lobation de leur noyau) sans neutrophilie ni modifications toxiques
- Cellules blastiques
- Mastocytes, macrophages
- Cellules néoplasiques ou non identifiables

Fièvre d'origine indéterminée

Ehrlichiose, leishmaniose

Myélome multiple

Bilan d'extension des mastocytomes et des lymphomes

Hyperprotidémies ou gammopathies d'origine indéterminée

Hypercalcémie inexpliquée

2.4.1. *Lieu de prélèvement :*

Rappels anatomiques :

Le sternum est un os plat, impair et symétrique, sa position superficielle en fait, chez l'adulte, un site électif pour les prélèvements médullaires.

Description générale :

Le sternum se compose de trois pièces osseuses :

– le manubrium sternal constitue la partie supérieure de l'os, c'est la partie la plus épaisse du sternum puisqu'il mesure 1 à 1,5 cm en moyenne chez l'adulte ;

- la partie intermédiaire ou corps du sternum est de forme allongée et beaucoup moins épais que le manubrium ;
- enfin, l'appendice xiphoïde termine le sternum à sa partie inférieure.

L'union du manubrium et du corps détermine un angle appelé angle de Louis. Il est matérialisé par une saillie transversale palpable en regard de la deuxième articulation chondrosternale.

2.4.2. Déroulement du geste :

2.4.2.1. Phase préparatoire :

Le matériel à prévoir comporte des compresses stériles, un antiseptique iodé, par exemple la Bétadine dermique® 10 %. Utilisée pure en badigeon, elle a une activité antiseptique complète en moins de cinq minutes. Certaines contre-indications ou précautions d'emploi sont à connaître. Le risque de résorption cutanée limite son emploi chez l'enfant (lavage rapide avec de l'eau stérile) et le contre-indique chez le nourrisson. De même, un antécédent d'allergie à l'iode contre indique son utilisation et elle ne doit en aucun cas être associée aux dérivés mercuriels (risque de formation de composés caustiques). Enfin par précaution elle n'est pas recommandée chez la femme enceinte. L'utilisation d'un dérivé de la chlorexidine est une alternative aux dérivés iodés. L'Hibitane®, par exemple, est utilisable chez le nouveau-né. Son activité antiseptique est un peu moins large.

On complétera la préparation du matériel avec des gants stériles à usage unique, des seringues de 20 mL, un pansement stérile, des lames de verre porte-objet rodées et dégraissées, éventuellement des tubes spéciaux avec anticoagulant ou

milieu de culture pour recueillir des échantillons médullaires, et du matériel pour la réalisation d'une anesthésie locale. Enfin, un trocart à usage unique pour lequel on prendra soin de vérifier l'intégrité et la mobilité du mandrin avant de réaliser la ponction.

2.4.2.2. Phase opératoire :

Le prélèvement de moelle se réalise dans un local adapté, avec un éclairage de bonne qualité, en s'assurant que l'on dispose du matériel requis. Dans la mesure du possible, l'opérateur s'assurera de la coopération d'un aide opératoire qui l'assistera au cours du prélèvement et effectuera les étalements sur lame. Le repérage du site de ponction se déroule en plusieurs temps, le patient doit être adossé à un plan dur, torse nu, de préférence en position demi assise. Il faut en premier lieu repérer la fourchette sternale avec le médius, l'angle de Louis avec le pouce et le premier espace intercostal avec la pulpe de l'index. La zone de ponction se situe à 1-2 mm latéralement à la ligne médiane (matérialisée par le pouce et le médius) et en regard du premier espace intercostal (matérialisé par l'index). Il est important de bien différencier l'angle de Louis des crêtes osseuses situées sur la face antérieure du corps du sternum, reliquats de la soudure des sternèbres. Les principes généraux de la réalisation du prélèvement sternal sont les suivants : traverser franchement les plans cutané et sous-cutané pour arriver au plan osseux et après avoir ajusté la garde réglable du trocart s'il en est pourvu, exercer alors une forte pression sur le trocart pour qu'il traverse la table externe. Ce passage est perçu par le patient comme un craquement et par l'opérateur comme un ressaut, ou un obstacle qui cède brutalement. Un

mouvement de torsion du trocart peut permettre de ponctionner des os particulièrement durs, cependant, ce mouvement accroît parfois la sensation douloureuse. L'aiguille est alors en place dans la cavité médullaire, le mandrin est retiré et une seringue de 20 ml, préalablement purgée est adaptée sur l'aiguille.

L'aspiration rapide de la moelle osseuse entraîne dans la plupart des cas une vive douleur caractéristique qui cède rapidement. Cette manœuvre permet de recueillir environ 100 µl de moelle pour la réalisation des étalements sur lame.

Le trocart portant la seringue est aussitôt retiré par une traction douce en veillant à rester dans l'axe de pénétration sans incliner l'ensemble aiguille-seringue. Si d'autres examens sont programmés, la première seringue est désadaptée, afin que les étalements soient réalisés rapidement par l'aide opératoire, un second est mise en place pour procéder à une nouvelle aspiration cette fois plus prolongée afin de prélever le volume désiré. Au terme de la manœuvre, l'aiguille est retirée selon les mêmes modalités que plus haut et la moelle est répartie immédiatement dans les tubes adaptés. Après retrait du trocart, une compression du site de ponction durant quelques minutes à l'aide d'un tampon de compresses stériles est habituellement suffisante.

2.4.3. Étalement de la moelle osseuse :

2.4.3.1. Matériel :

Le matériel nécessaire comprend plusieurs lames de verre lavées et dégraissées, une lamelle rodée pour étalement, un crayon marqueur. Tout le matériel doit être préparé avant que l'aspiration médullaire ne soit effectuée et laissée dans le

voisinage de l'opérateur afin que les étalements soient réalisés immédiatement après la ponction. Cette recommandation, capitale, s'explique par le fait que le suc médullaire coagule dans les 30 secondes qui suivent sa collection. Il est possible de recueillir la moelle sur anticoagulant en ajoutant quelques gouttes d'éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA) en solution isotonique dans la seringue.

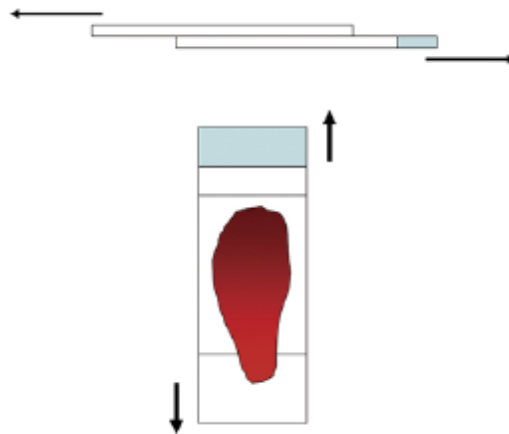
Une solution saline isotonique stérile à 2-3 % d'EDTA peut être obtenue en utilisant un tube EDTA pour prélèvement sanguin qui contient environ 1,5 mg d'EDTA (en solution liquide ou en poudre lyophilisée) par millilitre de sang à ajouter.

L'injection de 0,35 ml d'une solution saline isotonique stérile dans un tube EDTA de 7 ml permet l'obtention d'environ 0,35 ml d'EDTA à 3 % ou de 0,42 ml d'EDTA à 2,5 % selon que le tube contient respectivement de l'EDTA en poudre ou de l'EDTA liquide (Tyler). Le prélèvement de moelle sur un tube EDTA permet davantage d'analyses que la simple analyse cytologique dont des études par cytométrie en flux ou *polymerase chain reaction* (PCR).

2.4.3.2. Confection du frottis :

Après avoir retiré le trocart de l'os, la seringue est démontée, un peu d'air est aspiré. Puis la seringue est remise en place. Le contenu est déposé délicatement sur les lames (une goutte par lame) par mouvement du piston. Le produit recueilli est étalé avec la lamelle rodée comme un frottis sanguin, ou selon les techniques d'étirement entre deux lames perpendiculaires (goutte déposée à l'extrémité de l'une des lames) ou parallèles (goutte déposée au centre)

Figure 14. Si la ponction est réalisée sur EDTA, on peut alors séparer le sang du suc médullaire en inclinant la lame ; le suc reste adhérent alors que le sang s'écoule. Le suc médullaire est recueilli, par exemple avec l'extrémité d'une lame rodée, et étalé. L'étalement est séché à l'air par agitation. Les lames sont identifiées. Un prélèvement correct doit être fin (couche monocellulaire) et présenter de petits amas grumeleux en queue de frottis qui correspondent aux grains de moelle. Les frottis doivent être nombreux pour permettre, si nécessaire, la réalisation de techniques cytochimiques ou immunocytochimiques dans le cadre des leucémies ou des syndromes myélo- et lymphoprolifératifs. Il est possible de colorer de façon rapide l'un des frottis pour apprécier la qualité du prélèvement (richesse en cellules nucléées, en graisse et en grains de moelle, évaluée à un grossissement $\times 100$). En cas de forte dilution par du sang, il est préférable de renouveler le prélèvement.



2.5. **Figure 14 :** *Technique d'étalement du suc médullaire.* ^[69]

2.4.3.3. *Technique de lecture :*

La lecture d'un frottis médullaire consiste en une observation à faible grossissement pour apprécier la cellularité globale puis ensuite en une lecture à fort grossissement (objectif 100 à immersion) en queue de frottis afin d'effectuer une formule et d'observer la morphologie des cellules. (**Tableau IV**) L'examen au fort grossissement permet une analyse cytologique précise. Toutes les modifications sont décrites, les éléments inhabituels sont notés. Par ailleurs, il est nécessaire de reconnaître non seulement les cellules médullaires normales, mais aussi les cellules néoplasiques qui ont la propension à infiltrer la moelle osseuse, les organismes qui peuvent infecter la moelle et enfin les processus (par exemple l'érythrophagocytose) qui apparaissent dans certaines conditions pathologiques.

Tableau IV : Evaluation d'un myélogramme. [69]

Faible grossissement ($\times 10$)

Estimer la cellularité des grains de moelle

Estimer la richesse en mégacaryocytes et leur maturation

Évaluer les dépôts en fer

Identifier les plages pour l'examen au plus fort grossissement

Fort grossissement ($\times 40$ - $\times 100$)

Évaluer les pourcentages des lignées érythroïde et myéloïde, leur morphologie et le synchronisme de la maturation

Déterminer le rapport M/E (lignée myéloïde sur lignée érythroïde)

Identifier les autres types cellulaires : plasmocytes, lymphocytes, histiocytes

Identifier les cellules anormales : mastocytes, cellules néoplasiques

Identifier les agents infectieux : *Ehrlichia* spp., leishmanies

Évaluer la présence de myélofibrose, de nécrose et d'inflammation

Interprétation

Corréler les données du myélogramme à celles de l'hémo-gramme et du tableau clinique et biologique

2.4.4. Myélogramme en cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse :

[10.11.23.37.53.62]

En théorie, la présentation de l'agranulocytose est caractéristique (absence de polynucléaires neutrophiles, taux d'hémoglobine et plaquettes normaux). Dans ce contexte, l'absence de diagnostic différentiel théorique rend la réalisation d'un myélogramme inutile. En pratique, les automates comptent toujours quelques polynucléaires neutrophiles, une anémie et/ou une thrombopénie modérée(s) sont très souvent présentes, ce qui justifie un examen morphologique de la moelle osseuse pour éliminer une hémopathie. Le plus souvent, le myélogramme n'apporte en fait que peu d'éléments diagnostiques positifs ou étiologiques, puisqu'il ne permet pas de préjuger du mécanisme de l'agranulocytose, mais il est utile pour le pronostic. En effet, il permet de confirmer le caractère isolé de l'atteinte de la lignée granuleuse neutrophile et montrera un aspect variable en fonction du moment de la ponction. Cette notion est utile pour le clinicien. Faite très tôt, la ponction sternale montre une aplasie élective de la lignée granuleuse alors que les lignées érythroblastiques et mégacaryocytaires sont bien représentées. Une lymphocytose modérée « de remplissage » peut être également observée. Dans ce cas, une agranulocytose de 10 à 15 jours doit être attendue dans la mesure où le temps de fabrication médullaire d'un polynucléaire neutrophile est de deux semaines. Il est observé un aspect dit de « blocage de maturation » au stade promyélocytaire (présence de myéloblastes et promyélocytes) ou myélocytaire (myéloblastes, promyélocytes et myélocytes) traduisant soit une destruction préférentielle des stades les plus matures, soit une

régénération débutante (***Figure 15***). Dans ce cas, la reconstitution granuleuse sera plus rapide (environ une semaine).

Le myélogramme permet donc d'opposer deux cas de figure : soit une agranulocytose vraisemblablement profonde et longue, avec risque accru d'infection, soit une neutropénie plus courte qui nécessitera une surveillance moins stricte. Il est important de souligner que la ponction biopsie osseuse, n'apportant aucun élément supplémentaire par rapport au myélogramme, est inutile.

Des aspects atypiques de la moelle ont été décrits au cours de l'agranulocytose médicamenteuse. La moelle peut prendre un aspect myéloblastique constitué d'éléments granuleux immatures pouvant suggérer une hémopathie maligne débutante. Cette présentation cytologique est le reflet d'une déplétion préférentielle des compartiments de maturation et de réserve des granulocytes, associée à une expansion du compartiment de multiplication. Cette situation est difficile, dans ce cas l'analyse du sang est très utile puisqu'en principe, il n'existe pas d'anémie, de thrombopénie et de blastose périphérique, ce qui permettra de trancher. Il ne faut pas hésiter à refaire un hémogramme et une ponction médullaire quelques jours plus tard. Une hyperplasie lymphoplasmocytaire associée à une aplasie granuleuse peut rendre l'interprétation délicate, de même qu'un aspect monohistiocytaire.

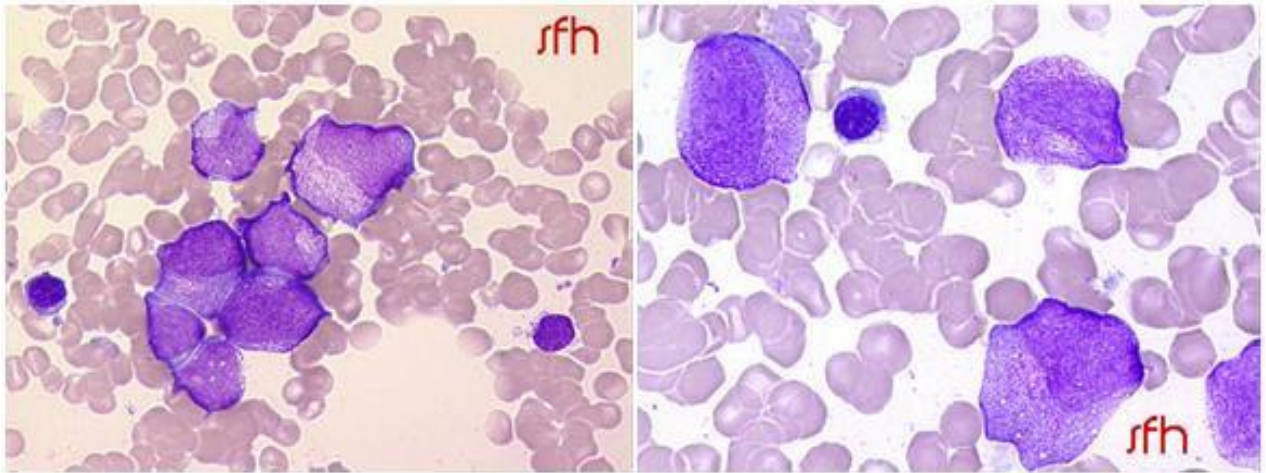


Figure 15: Myélogramme d'agranulocytose aiguë médicamenteuse : blocage de maturation de la lignée granuleuse.^[54]

2.4.5. En cas d'aplasie médullaire post-chimiothérapique :

Le myélogramme n'est pas nécessaire.

2.4.6. En cas d'aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle :

Le myélogramme et la biopsie médullaire sont nécessaires.

3. Les examens d'imageries :

(Radiographie, échographie, scanner) sont souvent peu parlants au début de l'infection. Une radiographie thoracique doit être systématique.

4. Les examens endoscopiques :

Ils sont des techniques invasives à haut risque infectieux et leurs indications sont limitées.

5. Les prélèvements bactériologiques :

Ils sont indispensables pour préciser la nature des agents infectieux en cause : hémocultures répétées, prélèvements locaux (ORL, peau, muqueuses, urines, LCR,...)

Leurs résultats ne seront pas attendus pour la mise en route du traitement mais seront utiles pour une adaptation ultérieure de l'antibiothérapie.

Les infections à germes Gram positif sont les plus fréquentes, représentent plus de 60 % des infections microbiologiquement documentées : staphylocoques coagulase négative, staphylococcus aureus, staphylococcus epidermidis, streptocoques.

Les infections à germes Gram négatif sont surtout d'origine endogène (escherichia coli, klebsiella, pseudomonas). Les pseudomonas sont les germes les plus redoutables, pouvant être responsable d'évolution fulminante.

Les infections fongiques (candida) se voient lors des neutropénies prolongées et chez le sujet immunodéprimé. Malgré la répétition des prélèvements bactériologiques, la proportion d'épisodes fébriles documentés chez les patients neutropéniques sévères n'est que de 25 %.

VIII. Diagnostic différentiel : [10.11.30.34.37.63.74]

Concernant le diagnostic d'agranulocytose médicamenteuse, il faut insister en pratique sur l'importance pour le clinicien de disposer d'une anamnèse la plus complète possible, comprenant une liste exhaustive de toutes les prises médicamenteuses, actuelles mais également anciennes. Il convient également d'insister sur l'intérêt, pour un diagnostic précoce d'agranulocytose médicamenteuse, d'un suivi hématologique systématique lors de l'utilisation de certains médicaments répertoriés comme fréquemment à l'origine d'agranulocytose : ticlopidine, néomercazole, clozapine... . En revanche, la nécessité « absolue » de disposer des éléments du myélogramme est actuellement discutée, notamment devant un tableau classique d'agranulocytose médicamenteuse chez le sujet jeune, en dehors de permettre de prévoir approximativement la durée de la neutropénie : deux à sept jours pour un blocage de maturation médullaire (au stade promyélocytaire), supérieur à 14 jours pour une moelle dont la richesse de la lignée des polynucléaires (mais également globale) est fortement diminuée. Toutefois, chez le sujet âgé, la réalisation systématique d'un myélogramme semble raisonnable, notamment pour éliminer une myélodysplasie ou une autre hémopathie.

1. Aspect du myélogramme : [10.11.30.34.37.63.74]

On peut exceptionnellement discuter:

- ✓ une leucémie aiguë myéloblastique ou promyélocytaire devant un excès de cellules jeunes.
- ✓ une anémie réfractaire avec excès de blastes.

- ✓ une maladie de Waldenström ou un myélome sur une lymphoplasmocytose ou plasmocytose importante.

2. Autres neutropénie sévères : [10.11.30.34.37.63.74]

Sont les plus discutées, il s'agit de :

- ✓ chimio-induites, attendues et associées à une toxicité sur la lignée plaquettaire.
- ✓ virales: mononucléose infectieuse, cytomégalovirus, parvovirus B 19, hépatite virale, VIH.
- ✓ bactériennes: typhoïde, brucellose, tuberculose, septicémie bactérienne.
- ✓ parasitaires: kala-azar. les autres neutropénies n'atteignent qu'exceptionnellement le stade d'agranulocytose. (**Tableau V**)

Tableau V: Causes principales d'agranulocytose pour les 534 cas de neutropénie sévère (taux des neutrophiles < 500/mm³) collectés au CHU de Toulouse (France) entre 1er mai 2004 et 30 avril 2005 et leur taux d'incidence.

[10]

Etiologie de l'agranulocytose	Nombre de cas	Pourcentage (%)	Taux d'incidence (pour 10 000 patients hospitalisés par an)	Intervalle de confiance*
Médicaments	18	3,4	1,6	1,0-2,6
<u>Autres causes :</u>				
Chimiothérapies anticancéreuses	416	77,9	37,4	28,0-49,1
Myélodysplasie	29	5,4	2,6	1,7-3,7
Infection VIH	22	4,1	2,0	1,2-3,0
Infections virales	11	2,1	1,0	0,5-1,8
Maladies auto-immunes	12	2,2	1,1	0,6-1,9
Cirrhose	2	0,4	0,2	0,02-0,7
Causes non déterminées	24	4,5	2,2	1,4-3,2

IX. Diagnostic évolutif et diagnostic de gravité : ^[10.63.74.75.76.77]

1. L'agranulocytose est une affection transitoire :

La récupération hématologique se fait en cinq à quinze jours selon le degré d'atteinte médullaire, exceptionnellement davantage. Elle se manifeste par une montée des monocytes, suivie 48 heures plus tard des polynucléaires neutrophiles.

Une période régénérative avec hyperleucocytose neutrophile, petite myélémie et augmentation des plaquettes est habituelle.

Lorsque le mécanisme toxique direct est en cause, il persiste souvent après récupération hématologique un dommage résiduel attesté par une diminution du clonage des GM-CFC médullaires par rapport à un sujet normal.

2. La morbidité et la mortalité :

Elles sont clairement liées à la rapidité de la récupération granuleuse, si bien que le pronostic est lié au risque infectieux. Ce dernier dépend :

- de la durée de l'agranulocytose, surtout lorsqu'elle se prolonge au-delà de sept jours. Elle peut être évaluée d'après le myélogramme. En cas d'absence totale de lignée granuleuse, l'agranulocytose durera quinze jours. En cas de blocage de maturation la réparation est plus rapide. Mais la poursuite du médicament empêche la réparation.

- de la conduite de la réanimation anti-infectieuse qui a permis de diminuer la mortalité, le traitement antibiotique n'étant plus optimisé par la fonction phagocytaire des polynucléaires.

- de l'existence de facteurs favorisant l'infection : lésions cutané-muqueuses, voie veineuse centrale, bronchopathie chronique, uropathie chronique.
- de l'existence de facteurs associés pouvant compliquer le tableau : âge, antécédents cardiovasculaires, insuffisance rénale, dénutrition, déshydratation et hypotension, diabète, insuffisance hépatique, déficit immunitaire avec lymphopénie. Au total, la mortalité est de l'ordre de 5 %.

X. Diagnostic étiologique : [10.11.30.34.37.63.74.75.77.78.79]

1. Enquête étiologique :

La découverte d'une agranulocytose doit faire interrompre, sans attendre, tous les médicaments non strictement indispensables. L'interrogatoire tente de faire la preuve d'une toxicité médicamenteuse, précisant les médicaments habituels ou ponctuels, leur posologie, y compris certains considérés comme anodins par le patient. La chronologie précise de l'administration du médicament par rapport à l'apparition des signes cliniques est importante. Rarement en fait, l'origine est évidente avec un seul médicament potentiellement toxique, connu du patient. Le diagnostic sélectif est habituellement difficile, chez des sujets polymédicamentés et une aide pourra être apportée par les centres de pharmacovigilance qui indiquera une imputabilité pour chaque médicament pris par le patient.

En réalité, l'imputabilité est appréciée selon 4 critères :

- ✓ prise d'un médicament de façon durable ou réintroduit de façon récente ;
- ✓ neutrophiles inférieurs à $0,2 \times \text{Giga/L}$;
- ✓ autre diagnostic éliminé par le myélogramme ;
- ✓ récupération de l'agranulocytose spontanée à l'arrêt du médicament entre sept et quatorze jours. L'accident doit être déclaré au centre de pharmacovigilance, où les listes des produits responsables ou suspects sont tenues à jour.

2. Tests biologiques :

Les preuves de la responsabilité d'un médicament sont souvent difficiles à obtenir. Elles peuvent être apportées par des tests biologiques qui ne sont pas pratiqués de manière courante mais pour lesquels il est intéressant de congeler le sérum du patient à la phase aiguë pour des études ultérieures.

La détection des anticorps anti-neutrophiles repose, de la même manière que pour les autres cytopénies immunes, sur des méthodes directes (détection des anticorps fixés *in vivo* sur la cellule) et indirectes (détection des anticorps présents dans le sérum). Néanmoins les méthodes de détection directes restent particulièrement délicates dans le cadre des neutropénies immunes pour plusieurs raisons. Le premier obstacle réside dans la difficulté de manipuler le polynucléaire neutrophile *in vitro* compte tenu de sa fragilité. La survie de cette cellule n'excède pas 24 heures. Il est par ailleurs difficile de recueillir des polynucléaires neutrophiles en quantité suffisante chez un sujet neutropénique. Enfin, la faible spécificité de ces méthodes implique la plus grande prudence quant à l'interprétation de leurs résultats. Trois méthodes diagnostiques sont plus particulièrement employées :

2.1 Le test d'immunofluorescence sur granulocytes ^[75] (granulocyte immunofluorescence test [GIFT]) :

Technique la plus sensible, applicable aux méthodes directes et indirectes, indiquée dans la recherche des allo- et auto-anticorps. Elle fait intervenir une

anti-globuline marquée par un fluorochrome et la lecture se fait au microscope ou en cytométrie en flux.

2.2. La technique de microgranulo-agglutination ^[75] (granulocyte agglutination test [GAT]) ou de granulotoxicité :

Cette technique ne s'applique qu'aux méthodes indirectes, elle repose sur l'opsonisation réciproque des granulocytes par des anticorps, elle présente notamment l'avantage d'être plus sensible dans la détection des anti-HNA-3a que le GIFT

2.3 La technique monoclonale (antibody-immobilisation of granulocyte antigens (MAIGA)) : ^[75]

Il s'agit d'une technique d'immunocapture (immunoenzymatique), applicable aux deux méthodes, elle présente l'avantage d'utiliser des anticorps murins monoclonaux, permettant ainsi l'identification de la structure sur laquelle l'anticorps est fixé. Les glycoprotéines pour lesquelles cette technique peut être utilisée sont le CD16, le CD11, le CD177 et le HLA classe 1.

Aucune de ces techniques ne permet l'identification de tous les anticorps impliqués en clinique. Les méthodes directes sont sensibles et peu spécifiques ce qui leur confère une valeur pour le suivi d'une auto-immunisation démontrée par ailleurs plutôt que pour le diagnostic. Les méthodes indirectes sont moins sensibles et par définition, ne sont pas spécifiques des auto-anticorps car elles détectent aussi tous les allo-anticorps anti-granulocytes parmi lesquels les

anticorps anti-HLA de classe 1 sont les plus fréquents. Leur positivité affirme en revanche la présence dans le sérum d'un anticorps réagissant avec une structure membranaire des granulocytes. Il est recommandé d'avoir recours à l'examen du sérum du patient par le GIFT et le GAT complétés si besoin par le MAIGA. Il est indispensable de répéter ces tests après un délai de deux à trois mois en cas de négativité, chez l'enfant uniquement.

La caractérisation du caractère auto-réactif de l'anticorps s'appuie sur :

- Le groupage des granulocytes du malade en biologie moléculaire pour les systèmes accessibles à cette méthode ;
- La positivité du test direct ;
- L'absence d'antécédents allo-immuns (transfusion, grossesse, greffe).

Il est aussi possible d'utiliser les techniques de cultures des progéniteurs granuleux en milieu semi-solide. Dans un premier temps, les cellules souches médullaires GM-CFU (colony forming unit-granulocyte macrophage) sont mises en contact avec le sérum du patient à la phase aiguë, le médicament et du complément. La deuxième étape consiste à cloner les GM-CFU, soit en présence du sérum du patient, soit en présence du sérum d'un témoin traité par le même médicament par comparaison. Enfin, il faut incuber les GM-CFU médullaires du patient après récupération hématologique en présence ou non du médicament. Ainsi, une inhibition du clonage en présence du médicament, indépendamment de l'addition de sérum de la phase aiguë, est en faveur d'un mécanisme toxique alors qu'une inhibition du clonage en présence du médicament et de ce sérum est en faveur d'un mécanisme immunologique.

La recherche d'anticorps antigranulocytes chez l'adulte est justifiée devant une neutropénie d'origine ou de mécanisme inexpliqué.

XI. Prise en charge thérapeutique :

[10.18.25.30.34.38.43.44.66.76.77.78.79.80.81.82.83.84.85.86.87.88.89.90.91.92.93]

L'agranulocytose est **une urgence thérapeutique** imposant **une hospitalisation immédiate**. La prise en charge d'une Agranulocytose commence par l'arrêt de tout médicament pouvant avoir un lien potentiel avec l'agranulocytose, tout médicament non indispensable doit être arrêté. Tout médicament supposé toxique et nécessaire doit être remplacé par un médicament dont l'innocuité est reconnue et la mise en place de mesures de prévention des infections au niveau de sites tels que la cavité buccale, la peau et/ou le périnée.

1. Prévention de l'infection, mesures d'hygiène et de surveillance :

Le problème infectieux immédiat est **bactérien**, dominé par le risque de **choc septique** en cas de développement d'une bactériémie à bacille gram négatif (BGN). En cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse ou d'aplasie médullaire post-chimiothérapique de type tumeur solide ou lymphome, la restauration d'un chiffre de polynucléaires neutrophiles supérieur à 0,5 Giga/L excède rarement une dizaine de jours et le risque de survenue dans un deuxième temps d'une mycose invasive (candidose, aspergillose) est quasi inexistant.

Pour la prévention des infections on doit :

- isolés le malade en chambre particulière ;
- administration exclusive d'aliments cuits ;

- soins d'hygiène: toilette soigneuse du patient, bains de bouche antiseptiques, lavage des mains avant et après contact avec le patient, port de bavette, sur-blouse, sur-chausses, gants pour les soins.
- surveillance clinique, prise régulière de température.
- prélèvements bactériologiques systématiques (hémocultures, nez, pharynx, rectum, urines) et dirigés par la symptomatologie.
- surveillance de la radiographie thoracique.
- antibioprophylaxie : l'administration de ciprofloxacine permet de prévenir les infections à Gram négatif. L'addition d'une pénicilline ou d'un macrolide permet la prévention des infections à Gram positif. L'administration d'un antifongique (fluconazole) peut être proposée aux sujets à haut risque, sans qu'un bénéfice ait été démontré en prophylaxie primaire.

Chez les patients présentant une agranulocytose de longue durée, un risque infectieux fongique (candidoses, aspergillose invasive) va venir se surajouter au risque bactérien. Une mesure consistera en leur hébergement en chambre ventilée par un air stérile (pression positive ou flux lumineux) dès l'installation des cytopénies afin de minimiser le risque d'aspergillose invasive ultérieure.

2. Traitement de l'infection :

2.1. En cas de fièvre et/ou de foyers symptomatiques :

La survenue d'un sepsis nécessite une prise en charge rapide, notamment par une antibiothérapie probabiliste à large spectre. L'antibioprophylaxie est remplacée par une antibiothérapie curative empirique à large spectre administrée par voie IV. Cette antibiothérapie sera entreprise d'urgence, dès que les

prélèvements bactériologiques sont effectués, donc avant toute documentation. En général en première intention, une antibiothérapie empirique associant une bêtalactamine à large spectre comme une céphalosporine de 3ème génération et un aminoside (à utiliser avec prudence chez les sujets âgés et/ou en présence d'une insuffisance rénale) est considérée comme un bon choix thérapeutique, notamment en cas de sepsis sévère ou de choc septique.

Comme alternative aux céphalosporines, l'utilisation de l'association pipéracilline-tazobactam ou de l'imipénème peut être proposée. Elle doit être d'emblée efficace sur les Gram négatifs et notamment sur *pseudomonas aeruginosa*. Elle pourra être guidée par des signes cliniques évocateurs : un érysipèle, des furoncles évoquent un Gram positif (staphylocoque, streptocoque), une localisation urinaire ou anale évoque un Gram négatif (*enterobacter, pseudomonas*). Les taux bactéricides sériques doivent être supérieurs à ceux permettant une évolution favorable des septicémies chez le sujet non neutropénique.

Les choix préférentiels associent habituellement ticarcilline/acide clavulanique, piperacilline/tazobactam, ceftazidime, céfépime, imipénème/cilastine + amikacine ou isepamicine. Néanmoins, en fonction des résultats bactériologiques, cette antibiothérapie initiale doit être adaptée aux arguments microbiologiques, à la nature du sepsis, à l'état de la santé du patient (insuffisance hépatique, rénale...) et à l'écologie locale. Lorsque des antibiotiques sont suspectés d'être à l'origine de l'agranulocytose médicamenteuse, le changement de traitement antibiotique doit prendre en considération les réactions allergiques croisées.

2.2. Un traitement de seconde intention :

Sera envisagé après évaluation à 48-72 heures de la situation clinique ou au vu des résultats bactériologiques.

Si la réponse clinique est bonne, le traitement initial est poursuivi. Si les signes infectieux persistent, on ajoutera un glycopeptide (vancomycine, teicoplanine) en présence d'un staphylocoque ou d'un autre Gram positif, on adaptera le traitement à l'antibiogramme.

L'échec d'une antibiothérapie adaptée ou l'absence d'isolement bactérien fera envisager un traitement antifongique par amphotéricine B. Il est à noter que la transfusion de neutrophiles doit être limitée à des infections mettant en jeu le pronostic vital et résistant à une antibiothérapie bien menée, comme les cellulites extensives ou les gangrènes périnéales.

3. L'utilisation de facteurs de croissance granulocytaires :

La mise en évidence et l'obtention sous forme médicamenteuse de facteurs de croissance hématopoïétiques, tels le G-CSF ou le GM-CSF, actifs spécifiquement sur la lignée granulocytaire, constituent donc un progrès important dans ce domaine (agranulocytose). L'utilisation de ces deux molécules a d'ores et déjà permis de montrer leur intérêt dans des indications précises.

3.1. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF):

Le GM-CSF a été initialement défini comme un facteur stimulant la formation des colonies de neutrophiles et de macrophages. En fait son action est extrêmement proche de celle de l'interleukine 3 (IL3).

3.1.1. Structure :

Le GM-CSF humain a été purifié à l'homogénéité à partir de surnageant de culture de la lignée Mo (lignée lymphoïde infectée par le virus HTLV2) ou de lymphocytes T normaux, et son gène a été cloné. Le gène humain du GM-CSF est situé sur le chromosome 5. Il s'agit d'une glycoprotéine de poids moléculaire 22 kDa, avec un PM de 14 kDa pour le polypeptide non glycosylé (127 acides aminés). L'existence de deux ponts disulfures maintient la structure tridimensionnelle de la molécule.

En outre, la glycosylation n'est pas indispensable à l'activité biologique in vivo ou in vitro. Les deux protéines humaine et murine ont une homologie de 54 %, mais il n'y a pas de réactivité croisée entre les deux espèces. Le GM-CSF est synthétisé par les lymphocytes T, les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules du stroma médullaire.

3.1.2. Propriétés biologiques :

L'action du GM-CSF est polymorphe, avec une activité aussi bien sur la plupart des progéniteurs que sur les cellules matures des lignées monocytaires et

granulocytaires neutrophiles et éosinophiles, dont il augmente la survie et les fonctions phagocytaires et adhésives.

Les récepteurs du GM-CSF et de l'IL3 appartiennent à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance, ils sont hétérodimériques. Alors que la chaîne de liaison alpha de chacun de ces facteurs de croissance est différente, la deuxième chaîne de leur récepteur, chaîne de transduction beta, est commune, expliquant les effets extrêmement proches de ces deux facteurs de croissance. Le nombre de récepteurs par cellule est faible (quelques centaines seulement). La partie N-terminale de la chaîne alpha semble avoir un rôle dans la formation de la poche de liaison au GM-CSF et d'un complexe stable entre les chaînes alpha et beta. En outre, sa partie intracellulaire semble indispensable à l'activité, mais pas à la liaison du facteur de croissance. L'agrégation des deux chaînes du récepteur est indispensable à l'activité du GM-CSF. Il semblerait que ce soit le GM-CSF qui provoque la formation du complexe entre les chaînes alpha et beta et qui stabilise ce complexe. Néanmoins, un complexe entre les chaînes alpha et beta semble pouvoir se former sans GM-CSF et favoriser la survie cellulaire.

La formation du complexe GM-CSF-récepteur induit une série de phosphorylations. Celles-ci ont lieu alors que les domaines intra-cytoplasmiques du récepteur au GM-CSF ne présentent aucune activité de type protéine tyrosine-kinase. Ces activités sont assurées par des tyrosines-kinases dont certaines sont associées à la partie proche de la membrane du segment intracellulaire de la chaîne beta. Les protéines kinases activées par le complexe GM-CSF-récepteur sont Fes, Jak et Lyn. Elles phosphorylent d'autres protéines permettant leur propre activation, telles la phosphatidyl-inositol-3-kinase ou des protéines de la famille Stat. Ces protéines Stat, une fois phosphorylées,

s'organisent en homo- ou hétérodimères et migrent alors vers le noyau de la cellule où elles ont un rôle de facteur de transcription. En effet, elles possèdent vers leur centre une région qui peut lier l'ADN.

La liaison du GM-CSF à son récepteur a lieu tant sur les progéniteurs (CFU-Blast, CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-G, CFU-M, CFU-Eo, CFU-Meg et BFU-E) que sur les cellules matures (neutrophiles, éosinophiles, monocytes). Le GM-CSF induit la prolifération des progéniteurs (même les plus précoces).

Son action semble plus précoce que celle du G-CSF et il induit la production de colonies de macrophages et d'éosinophiles ainsi que des colonies mixtes de neutrophiles et de macrophages. En effet, en plus de favoriser la survie des progéniteurs, le GM-CSF les conduit vers la production de neutrophiles, d'éosinophiles et de monocytes (puis de macrophages). En outre, le GM-CSF possède également une action sur les cellules matures (neutrophiles, éosinophiles et macrophages) dont il favorise la survie et stimule l'activité.

3.1.3. Indications thérapeutiques de l'AMM :

Il existe actuellement une seule forme commerciale de GM-CSF : le LEUCOMAX® dont la DCI (dénomination commune internationale) est molgramostime.

Il s'agit d'une molécule humaine recombinante produite par génie génétique en utilisant une souche d'E.coli. Le rh-GM-CSF produit n'est pas glycosylé et comporte 127 acides aminés (PM de 14 477 daltons).

Les indications de l'AMM du Leucomax® sont la réduction de la durée des neutropénies sévères et de leurs complications :

- telles qu'elles surviennent lors de l'emploi de chimiothérapies cytotoxiques connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles ;
- chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse autologue ou syngénique ; cependant, le Leucomax® n'améliore pas la survie globale et ne retarde pas une rechute. Les allogreffes ne sont pas une indication de Leucomax® ;
- au cours du traitement par ganciclovir chez les patients présentant une rétinite à cytomégalovirus (CMV) liée au sida, afin de maintenir la dose efficace de ganciclovir après échec ou contre-indication à un traitement alternatif.

3.1.4. GM-CSF et prophylaxie de la neutropénie :

Dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo, portant sur des patients atteints de myélome multiple de haut risque, le GM-CSF a été administré à la dose de 5 µg/kg/j après chimiothérapie.

En dépit d'une amélioration significative de la neutropénie et d'une tendance à la diminution du nombre de journées d'hospitalisation dans le groupe GM-CSF par rapport au groupe placebo, les auteurs concluent qu'une transplantation de cellules souches est préférable à l'utilisation du GM-CSF après la chimiothérapie. En effet, il n'est pas apparu de diminution de la mortalité et de la morbidité chez les sujets traités par GM-CSF par rapport au placebo.

Cette absence d'amélioration de la mortalité après traitement par le GM-CSF est assez généralement rapportée. Cependant, l'utilisation de ce facteur de croissance hématopoïétique présente un intérêt économique du fait de la

réduction du nombre de journées d'hospitalisation. L'emploi des facteurs de croissance hématopoïétiques ne présente cet intérêt que lorsque la chimiothérapie envisagée provoque un risque de neutropénie fébrile supérieur à 40 %. L'intérêt économique est également retrouvé dans une étude récente au cours de laquelle ont été administrés GM-CSF, G-CSF ou un placebo, et dont le seul critère d'inclusion était la neutropénie sévère quelle que soit la chimiothérapie. Cette étude montrait aussi une diminution du nombre de jours de neutropénie et des journées d'hospitalisation après utilisation du GM-CSF. En prophylaxie des traitements anticancéreux, la dose recommandée est de 5 à 10 µg/kg/j en sous-cutané, commencée 24 heures après la chimiothérapie et continuée jusqu'à normalisation du nombre des neutrophiles.

3.1.5. GM-CSF et greffe de cellules souches :

Une étude récente rapporte l'utilisation de GM-CSF (5 µg/kg/j) ou de placebo après transplantation de cellules souches sanguines, suite à une chimiothérapie à forte dose chez des patients atteints de cancers de mauvais pronostic.

Les auteurs n'ont pas trouvé de différence entre GM-CSF et placebo en ce qui concerne le délai de recouvrement des neutrophiles ou des plaquettes, la durée d'hospitalisation, le nombre de jours d'antibiothérapie, le nombre d'infections ou celui des transfusions globulaires ou plaquettaires. Seule une différence significative a été retrouvée dans le nombre moyen de journées fébriles en faveur du placebo.

Une autre étude concernant des greffes de cellules souches médullaires ou sanguines a été réalisée en double aveugle, randomisée et multicentrique avec du

GM-CSF (10 µg/kg/j) ou un placebo. Elle montre que l'augmentation du nombre des neutrophiles est plus rapide avec le GM-CSF, que la durée d'hospitalisation est plus courte, mais que le nombre de patients quittant l'étude à cause des effets secondaires est également plus important. Il faut noter que, dans cette étude, le GM-CSF n'a pas eu d'incidence sur le délai de rechute ou sur la survie.

Les recommandations concernant les facteurs de croissance hématopoïétiques préconisent leur utilisation pour les greffes de moelle mais pas de façon systématique pour les greffes de cellules souches sanguines. La posologie recommandée est de 10 µg/kg/j en intraveineux (IV) en perfusion de 4 à 6 heures jusqu'à recouvrement de 1Giga/L, à concurrence de 30 jours maximum.

Un certain nombre d'études ont été publiées à propos des greffes allogéniques. Une étude récente en double aveugle, randomisée, avec GM-CSF contre placebo et avec un suivi de 5 ans a mis en évidence un nombre de neutrophiles plus important au 14^{ème} jour dans le groupe traité par GM-CSF. Après 5 ans, cette étude ne montre pas plus de réactions du greffon contre l'hôte, de rechutes ou d'autres effets secondaires telles les myélodysplasies dans le groupe traité par GM-CSF par rapport au groupe placebo.

3.1.6. GM-CSF et traitement des rétinites à CMV :

En ce qui concerne les rétinites à CMV traitées par ganciclovir, une étude en double aveugle contre placebo a montré une diminution de la fréquence des neutropénies sévères chez 85 patients intolérants au ganciclovir, ce qui a permis de poursuivre le traitement chez ces sujets. Dans cette indication, la posologie

est de 5 µg/kg/j en sous-cutané, commencée dès que le chiffre des polynucléaires neutrophiles est en dessous de 1Giga/L.

Ce traitement est prolongé tant que dure l'administration de ganciclovir, mais peut être arrêté si les neutrophiles dépassent 1,5 Giga/L. Si la neutropénie réapparaît, le GM-CSF est repris à demi-dose. En revanche, si le chiffre de polynucléaires neutrophiles persiste à une valeur inférieure à 0,75 Giga/L, il convient d'arrêter le traitement par le GM-CSF.

3.1.7. Effets secondaires du traitement par le GM-CSF :

Les plus fréquemment observés sont mineurs ou modérés. Ce sont : fièvre, nausée, dyspnées, diarrhées, rash, tremblement, réaction cutanée au site d'injection lors de l'administration sous-cutanée, vomissements, fatigue, anorexie, douleurs musculaires et osseuses, asthénie.

On observe plus rarement des douleurs thoraciques non spécifiques, stomatites, céphalées, sueurs, douleurs abdominales, prurit, étourdissements, œdèmes périphériques, paresthésies et myalgies.

Les réactions graves sont heureusement rares, mais peuvent prendre la forme d'anaphylaxie, de bronchospasme, d'insuffisance cardiaque, de syndrome de fuite capillaire, de troubles vasculaires cérébraux, de confusions, de convulsions, d'hypotension, de troubles du rythme cardiaque, d'hypertension intracrânienne, d'épanchement péricardique, de péricardite, d'épanchement pleural, d'œdème pulmonaire, de syncope, etc.

Pendant un traitement au long cours, on observe les modifications biologiques suivantes : diminution de la concentration d'albumine, augmentation du nombre

d'éosinophiles, diminution des plaquettes et du taux d'hémoglobine. L'apparition d'anticorps anti-molgramostime a été observée, sans diminution de l'efficacité du traitement.

Enfin, des terrains à risque ont été déterminés : il s'agit de patients atteints de sida sous traitement antiviral et de patients recevant un traitement cytotoxique induisant un risque de thrombopénie.

De plus, les patients avec antécédents pulmonaires ont des risques de troubles respiratoires ou de réaction d'hypersensibilité.

3.2. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) :

Le facteur de stimulation des colonies granulocytaires (G-CSF = Granulocyte Colony Stimulating Factor), initialement nommé CSF-3 (Colony Stimulating Factor 3) est un facteur de croissance hématopoïétique. Son rôle principal est de stimuler la prolifération et la différenciation des progéniteurs de la lignée granulocytaire de la moelle osseuse, et d'induire la migration des polynucléaires neutrophiles dans le sang circulant.

3.2.1. Structure :

Il s'agit d'un facteur essentiellement actif sur la lignée granulocytaire neutrophile. Le G-CSF est le produit d'un gène localisé sur le chromosome 17 en position 17q11.2-q12, au niveau du point de cassure de la translocation t (15 ; 17) retrouvée dans certaines leucémies. Le gène est composé de 4 introns et, par des mécanismes d'épissage alternatif de l'ARN messager, deux transcrits peuvent être synthétisés.

Les deux transcrits sont traduits en deux glycoprotéines fonctionnelles de 174 et 180 acides aminés, la protéine de 174 acides aminés est majoritairement synthétisée. C'est une glycoprotéine monomérique de poids moléculaire 19 kDa lorsqu'elle n'est pas glycosylée et de 25 kDa après O-glycosylation au niveau de la thréonine 133. La glycosylation n'est pas nécessaire à l'activité du G-CSF, mais elle semble le stabiliser *in vitro*. Elle ne modifie pas la quantité de progéniteurs, recueillis par cytophérése lorsque des molécules glycosylées ou non sont administrées à activité biologique équivalente (en unités). La molécule de G-CSF contient deux ponts disulfures indispensables à son activité. Le G-CSF est principalement produit par les monocytes, les macrophages mais peut également être sécrété par les fibroblastes, les cellules endothéliales ou les cellules du stroma médullaire. Sa production est induite par diverses cytokines comme TNF, IL-1, GM-CSF ou IL-17, mais elle peut également être inhibée par la lactoferrine ou la prostaglandine E.

3.2.2. Présentation du récepteur : ^[93]

Le récepteur du G-CSF (G-CSF-R) est une protéine transmembranaire d'environ 150kDa appartenant à la superfamille des récepteurs hématopoïétiques. Il est présent à la surface de nombreuses cellules, notamment aux niveaux des cellules précurseurs de la moelle osseuse, mais il peut aussi être retrouvé au niveau des plaquettes, des cellules endothéliales ou du placenta. Chaque cellule possède de 50 à 500 récepteurs et ce nombre peut être augmenté avec le niveau de maturation des cellules.

Le récepteur possède une forte affinité pour son ligand. Celle-ci est en fait

dépendante du degré de polymérisation du récepteur : l'affinité est faible lorsqu'il est sous forme monomère et forte lorsqu'il se présente sous forme d'oligomère.

Le récepteur est composé de trois parties, une partie extracellulaire (liaison du G-CSF), une partie transmembranaire et une partie cytoplasmique (transduction du signal) (*Figure 16*). La partie extracellulaire contient un domaine homologue aux immunoglobulines (domaine Ig), un domaine homologue aux récepteurs des cytokines (domaine CRH) et trois domaines homologues à la fibronectine de type III (domaine FN III). La région cytoplasmique contient quatre résidus tyrosine jouant un rôle important dans la transduction du signal.

Le G-CSF-R possède deux sites de liaison pour son ligand. Le premier site se trouve dans le domaine homologue aux immunoglobulines (Ig), et il est nommé site III. Le second, nommé site II, est situé entre les deux boîtes du domaine homologue aux récepteurs des cytokines (CRH).

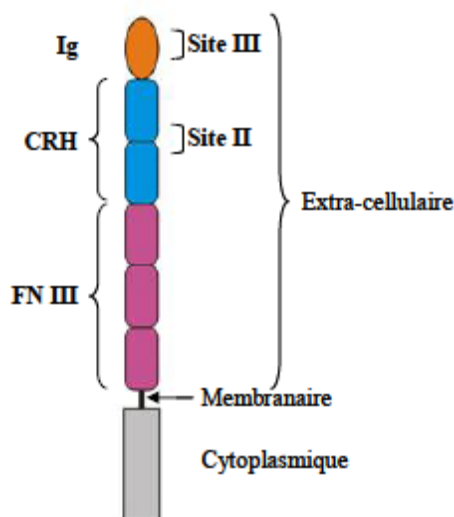


Figure 16: Structure du récepteur au G-CSF:

Lorsque le G-CSF se lie au G-CSF-R, il y a dimérisation, ainsi, les sites I et II représentent les sites de liaison du G-CSF après dimérisation.

Son homodimérisation semble possible, conduisant à une activation des cellules sans fixation du ligand.^[93]

3.2.3. Mutations du récepteur :^[94]

Comme pour tous les récepteurs, la conservation de la structure et donc de la fonctionnalité du G-CSF-R est nécessaire.

Plusieurs études ont montré une corrélation entre une certaine mutation du récepteur et un risque accru de survenue d'un syndrome myélodysplasique.

En effet, la mutation d'un seul nucléotide en position 785 entraîne le remplacement de l'acide aminé Glycine par l'acide aminé Lysine au niveau du domaine intracellulaire du récepteur. Ceci provoque ainsi une modification de la cascade de signalisation et une prédisposition à la survenue d'un syndrome myélodysplasique. Cette mutation entraîne directement des risques de transformation leucémique chez un individu.

Une autre équipe a montré que certains patients atteints d'une neutropénie congénitale sévère possèdent une mutation au niveau du G-CSF-R. En effet, cette mutation est une mutation non sens entraînant le remplacement d'un codon par un codon stop et de ce fait, entraînant la formation d'un récepteur au G-CSF anormal et non fonctionnel.

Une autre étude a été menée sur l'ubiquitination de la lysine 762 du récepteur. Ai *et al*^[94] ont montré que la poly-ubiquitination de cette lysine est indispensable au bon fonctionnement du récepteur.

Plusieurs mutations du G-CSF-R peuvent donc être corrélées avec un récepteur non fonctionnel ou qui fonctionne mal. Une mutation pourrait également expliquer que pour certaines personnes, les traitements par G-CSF ne sont pas efficaces. Il en est de même pour les mobilisations des CSP qui échouent sans motifs apparents.

3.2.4. La voie de signalisation G-CSF – G-CSF-R :

La voie de signalisation principale empreintée par le couple G-CSF / G-CSF-R est la voie de signalisation JAK 1/STAT 5. La liaison du G-CSF à son récepteur provoque l'homodimérisation de G-CSF-R (*Figure 17*).

Parallèlement, les JAK 1 kinases phosphorylées par des tyrosines kinases, se lient à la partie cytoplasmique du G-CSF-R, induisant la phosphorylation des 4 résidus tyrosines de son domaine cytoplasmique. Ceci provoque alors une cascade d'évènements et de phosphorylations mettant en jeu plusieurs molécules.

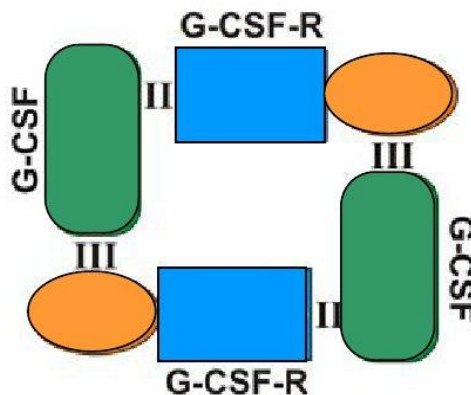


Figure 17: Représentation schématique du complexe G-CSF / G-CSF-R.

Dans cette structure deux molécules de G-CSF interagissent avec deux récepteurs. Un G-CSF se lie à la région CRH d'un récepteur via son site II et au domaine Ig du deuxième récepteur via son site III. ^[93].

La principale protéine activée par le G-CSF est la molécule STAT 5 permettant d'induire un signal de différenciation cellulaire (*Figure 18*).

La fixation du G-CSF sur son récepteur entraîne l'activation de plusieurs protéines à activité tyrosine kinase qui n'appartiennent pas au récepteur mais lui sont associées : Jak1, Jak 2, Lyn et Syk. De même que pour le récepteur du GM-CSF, il y a ensuite activation de protéines Stat, et en particulier Stat 3.

Au sein des cellules hématopoïétiques, les récepteurs au G-CSF sont situés sur la membrane des CFU-GM et des éléments plus matures de la lignée granulocytaire neutrophile. Ils apparaissent également au niveau des plaquettes, des cellules endothéliales et du placenta. Certaines cellules leucémiques présentent des récepteurs au G-CSF et sont capables de se différencier sous son influence.

Le G-CSF est essentiellement un facteur spécifique des cellules de la lignée granulocytaire neutrophile. Il induit la prolifération des précurseurs de la lignée granulocytaire et leur différenciation en polynucléaires neutrophiles.

Les résultats des premières études faisant part d'un effet biologique du G-CSF sur des cellules pluripotentes (CFU-GEMM) et des précurseurs érythrocytaires (BFU-E) étaient en fait le reflet de la libération de facteurs secondaires par des cellules accessoires stimulées par cette molécule.

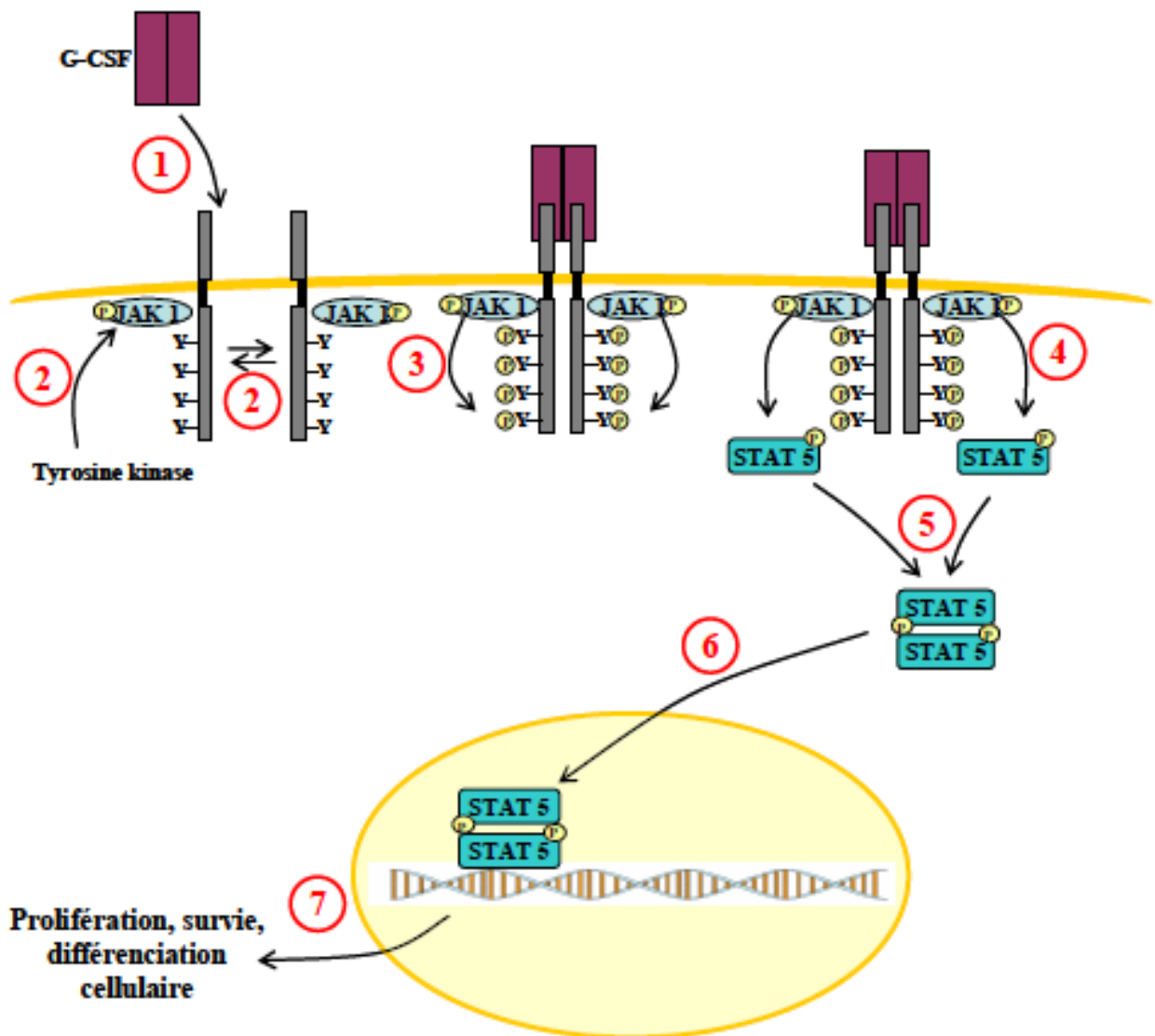


Figure 18: Voies de signalisation JAK 1 / STAT 5 mise en jeu par le couple G-CSF / G-CSF-R. ^[93]

3.2.5. Propriétés biologiques :

Deux points sont à souligner concernant les propriétés du G-CSF :

- le facteur murin et le facteur humain ont une grande homologie et leur activité est croisée,
- le G-CSF est relativement spécifique de la lignée granuleuse, y compris des formes les plus matures, mais il a une action plus large. Il agirait en particulier en synergie avec l'IL3 et le facteur steel (ou stem cell factor) sur les CFU-S et les LTC-IC.

L'administration de G-CSF chez le volontaire sain, induit une neutropénie brève suivie d'un retour rapide à la normale vers la quatrième heure, le taux de neutrophiles s'élevant dès la vingt-quatrième heure. L'administration de G-CSF modifie l'aspect des neutrophiles en induisant l'apparition de corps de Dohle, de granulations toxiques et d'un « left shift ». Au niveau médullaire, l'administration de G-CSF induit une augmentation du pourcentage de promyélocytes et une élévation de la cellularité globale. L'apparition de myélocytes et de promyélocytes au niveau sanguin est également observée. L'administration de G-CSF ne modifie pas les constantes hématopoïétiques à long terme (1 an) et, entre autres, n'induit pas d'augmentation du nombre de cellules souches CD34+.

Le G-CSF stimule l'activité des granulocytes neutrophiles en favorisant la production d'anions superoxydes par ces cellules. De même, le G-CSF favorise la libération d'acide arachidonique après stimulation par l'ionophore calcique A23187 ou le N-formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine (f-MLP). L'activité de phagocytose des neutrophiles est également augmentée sous l'effet du G-CSF,

de même que la cytotoxicité dépendante des anticorps (phénomène ADCC). Enfin, le G-CSF module l'expression d'un certain nombre d'antigènes de surface. Ainsi, il augmente l'expression du FcγRI et l'affinité de LAM-1 et diminue l'expression du FcγRIII et de la L-sélectine, tandis que l'expression du CD11b est inchangée ou augmentée selon les auteurs.

3.2.6. Indications thérapeutiques de l'AMM :

En clinique, le G-CSF est utilisé sous forme d'une protéine recombinante synthétisée par génie génétique à partir de la protéine majoritaire de 174 acides aminés. Deux systèmes de synthèse sont possibles, un système procaryote et un système eucaryote.

a) Le filgrastim :

Le G-CSF filgrastim commercialisé par AMGEN sous le nom de NEUPOGEN® est une protéine non glycosylée d'un poids moléculaire de 18,8 daltons. Sa séquence est composée de 175 acides aminés correspondant à la séquence primaire du G-CSF additionnée d'une méthionine en position N-terminale. La protéine est produite par des bactéries *Escherichia Coli* dans lesquelles a été introduit le gène du G-CSF humain. La demi-vie du filgrastim est de 3 heures et demi.

❖ *Indications de l'AMM du filgrastime :*

- La réduction de la durée des neutropénies sévères et de leurs complications chez l'adulte et chez l'enfant :
 - telles qu'elles surviennent lors de l'emploi de chimiothérapies cytotoxiques connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles ;
 - chez les patients recevant une thérapie myélo-ablative suivie de greffe de moelle ;
- La collection de cellules souches progénitrices dans le sang circulant par administration de NEUPOGEN® seul ou après chimiothérapie myélosuppressive, en vue de la réinjection de ces cellules souches afin d'accélérer la reconstitution hématopoïétique après thérapie myélosuppressive ou myélo-ablative ;
- L'augmentation du taux de neutrophiles et la réduction de l'incidence et de la durée des épisodes infectieux par l'administration à long terme, de la durée des épisodes infectieux chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie congénitale, de neutropénie cyclique ou de neutropénie idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à 0,5 x Giga/L et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes.

b) Le lénograstim :

Le G-CSF lénograstim commercialisé par CHUGAI sous le nom de GRANOCYTE® est une protéine glycosylée de 174 acides aminés. Sa séquence correspond exactement à la séquence primaire du G-CSF humain. Les cellules

productrices du GRANOCYTE® sont des cellules eucaryotes de lignée ovarienne de hamster chinois (CHO). La glycosylation de la molécule lui confère une plus grande stabilité, et sa demi-vie est de 3 à 4 heures.

Des études comparant l'efficacité des deux types de G-CSF (filgrastim ou lenograstim) lors de la mobilisation des CSP ont été effectuées, leurs résultats sont controversés. Des études montrent que le nombre de globules blancs est plus élevé pour un donneur mobilisé par filgrastim que pour un donneur mobilisé par lenograstim. Au contraire, le nombre de cellules CD34+ obtenues suite à la mobilisation par lenograstim est plus élevé qu'à la suite d'une mobilisation par filgrastim.

D'autres études ont mis en évidence les mêmes résultats, mais en revanche, plusieurs autres équipes ne mettent en évidence aucune différence significative de la mobilisation due au type de G-CSF administré.

❖ *Indications de l'AMM du lenograstime :*

- Réduction de la durée des neutropénies et des complications associées chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une auto- ou une allogreffe de moelle osseuse ;

- Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) au cours des chimiothérapies connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles ;

- Depuis juin 1997 : mobilisation autologue de cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (peripheral blood progenitor cells).

c) Le pegfilgrastim :

Le G-CSF pégylé commercialisé par Amgen sous le nom de Neulasta® est composé d'une molécule de filgrastim de 18,8 kDa additionnée d'une molécule de polyéthylène glycol (PEG) de 20 kDa au niveau de la partie N-terminale du G-CSF. Le pegfilgrastim possède les mêmes propriétés physiologiques, les mêmes modes d'action que les G-CSF (filgrastim ou lénograstim), mais il a une demi-vie considérablement prolongée dans l'organisme. En effet, sa demi-vie varie de 15 à 80 heures, soit 5 à 25 fois plus que les molécules de G-CSF non pégylées.

La pégylation est la fixation covalente d'une ou plusieurs molécules de PEG sur une protéine ou un polypeptide elle permet :

- ✓ Augmentation de la demi-vie de la protéine par diminution de la filtration glomérulaire (augmentation de la taille) ;
- ✓ Ralentissement de la résorption après administration SC ;
- ✓ Diminution de l'immuno-génécité de la protéine ;
- ✓ Diminution de la sensibilité à l'attaque protéolytique ;
- ✓ Augmentation de l'hydrosolubilité ;
- ✓ Diminution des interactions avec les protéines de surface.

A ce jour, le PEG-G-CSF n'est que très peu utilisé dans le cadre de la mobilisation de cellules souches. Certaines équipes l'utilisent chez des enfants porteurs d'une tumeur maligne solide et ayant l'indication de prélèvement de CSH en vue d'une chimiothérapie intensive. Une seule injection d'une forte dose de PEG-G-CSF (300 µg/kg) améliorerait la qualité de la mobilisation des CSH chez l'enfant, tout en offrant une meilleure acceptabilité.

❖ Indications de l'AMM du Pegfilgrastim :

Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie à l'exception des pathologies malignes myéloïdes (6 mg en une injection SC unique, 24 H après la fin de la chimiothérapie).

3.2.7. Utilisation du G-CSF dans le cadre des chimiothérapies cytotoxiques associées à une incidence significative de neutropénies et dans le cadre des greffes de moelle osseuses allo-ou hétérogéniques :

Le rôle du G-CSF dans la récupération d'un taux acceptable de neutrophiles est connu et établi. Il a été ainsi montré par de nombreux auteurs que le G-CSF favorise la récupération des neutrophiles et la prise de greffe de moelle osseuse, parfois accompagnée d'une réduction des journées de fièvre ou d'antibiothérapie, chez les adultes et les enfants. Cependant, l'utilisation du G-CSF n'a pas entraîné de différences significatives en ce qui concerne le taux de réaction du greffon contre l'hôte, le taux de rechute et la survie des patients.

Une étude récente a montré que le lenograstime (5 µg/kg/j) pourrait favoriser la prise de greffe de moelle. Dans cette étude, les auteurs ont constaté une diminution de la neutropénie, ainsi que du nombre de jours de fièvre supérieure ou égale à 38,5 °C, d'antibiothérapie et d'hospitalisation en cas de traitement par G-CSF. Cependant, en raison du coût élevé de ce traitement, certains auteurs proposent de le réserver aux patients ayant subi une greffe de moelle et dont le

risque d'échec de transplantation ou de décès est élevé. Ce risque est évalué par la concentration de leucocytes à la fin de la seconde semaine après le début de la greffe, même si l'état clinique du patient est satisfaisant.

L'effet favorable du G-CSF sur la toxicité induite par les chimiothérapies est connu depuis quelques années. Ainsi, un groupe d'étude des lymphomes de l'adulte a évalué l'effet du filgrastime (5 µg/kg/j) sur la neutropénie induite par l'administration de l'association cyclophosphamide-pirarubicine-téniposide-prednisolone chez des personnes âgées atteintes de lymphome malin non hodgkinien agressif.

Ces auteurs ont observé une diminution des épisodes infectieux, du nombre des journées d'hospitalisation et des décès pendant le traitement. Ils n'ont cependant pas observé d'amélioration significative en termes de réponse complète (disparition de tous les signes cliniques de la maladie) et de survie en faveur du G-CSF.

L'utilisation du G-CSF permet de diminuer la toxicité des chimiothérapies, ce qui conduit certaines équipes à augmenter la posologie des traitements cytotoxiques. Ainsi, des études ont été menées afin de déterminer les plus fortes doses cytotoxiques administrables. La posologie du G-CSF (filgrastime) utilisée dans cette étude est élevée puisqu'elle est de 20 µg/kg/j. En outre, l'amélioration des chimiothérapies par le G-CSF, avec diminution du nombre de neutropénies, a également été rapportée dans le cadre de lymphomes non hodgkiniens chez des patients VIH-positifs. Une étude australienne montre par ailleurs que les doses de cyclophosphamide, d'épirubicine et de vincristine utilisées peuvent être augmentées dans ce type de pathologie et que l'administration concomitante de G-CSF (filgrastime 5 µg/kg/j) semble en améliorer la tolérance. En ce qui

concerne les traitements par des cytotoxiques à visée pulmonaire, comme la bléomycine, il avait été envisagé que l'utilisation concomitante du G-CSF pourrait avoir une incidence sur la toxicité pulmonaire induite par cette dernière. Néanmoins une étude rétrospective semble ne pas confirmer cette hypothèse.

Pour ces pathologies, l'AMM du lénograstime préconise $19,2 \times 10^6$ UI/m²/j, ce qui équivaut à 5 µg/kg/j. Le traitement par lénograstime est pratiqué en IV après greffe de moelle et en sous-cutané après chimiothérapie cytotoxique. Le traitement est continué jusqu'à dépassement du nadir et obtention d'un taux de neutrophiles stable et compatible avec l'arrêt du traitement, mais il ne doit pas dépasser 28 jours.

Le filgrastime doit être administré à la dose de 5 µg ($0,5 \times 10^6$ U)/kg/j selon son AMM au cours des chimiothérapies cytotoxiques. La voie sous-cutanée doit être préférée, même si les perfusions IV sont possibles. Le traitement est poursuivi après le nadir jusqu'à obtention d'un taux stable et normal de neutrophiles et ne doit pas dépasser 14 jours. Dans le cadre des chimiothérapies suivies de greffe de moelle osseuse, la posologie passe à 10 µg/kg/j en perfusion IV ou sous-cutanée et elle est adaptée au taux de neutrophiles après le dépassement du nadir.

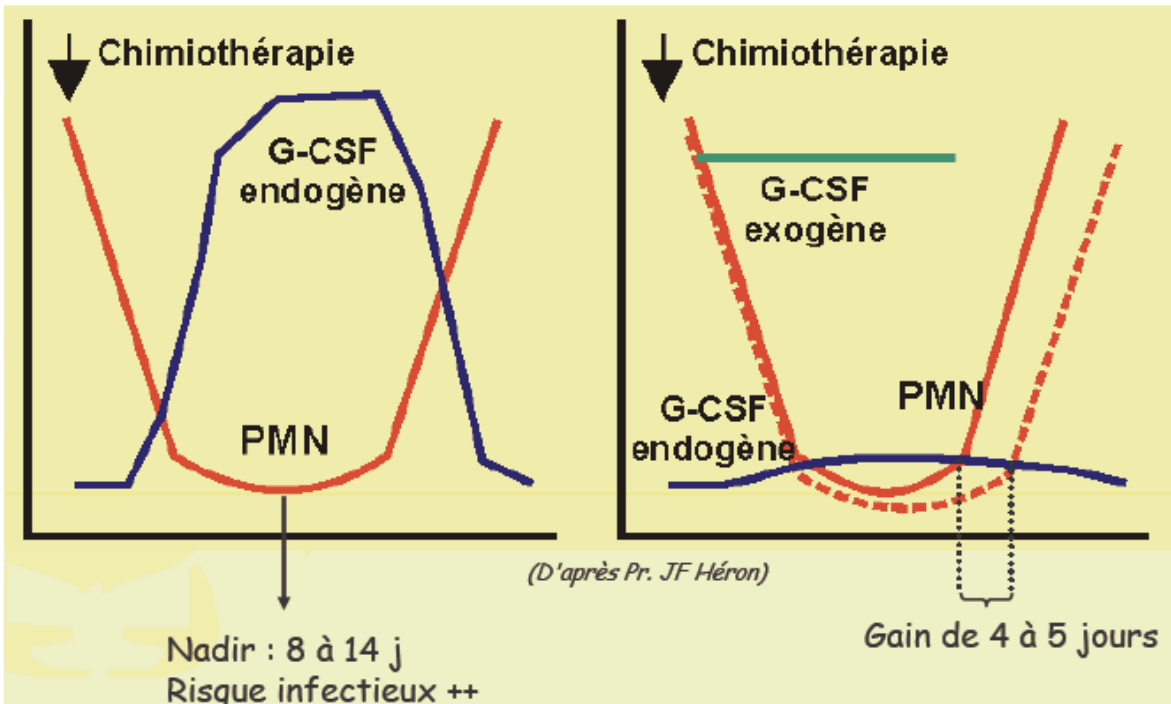


Figure 19: L'administration de G-CSF exogène annule la sécrétion de G-CSF endogène mais produit une remontée plus rapide des neutrophiles (3a 4j). Ce raccourcissement du délai de récupération permet de limiter le danger de neutropénie fébrile.

3.2.8. Utilisation du G-CSF pour la mobilisation des cellules souches périphériques :

La mobilisation des CSP par le G-CSF est un procédé imitant l'augmentation physiologique du nombre de cellules souches dans la moelle osseuse en réponse à un signal de stress lors d'une blessure ou d'une situation d'inflammation.

Le G-CSF est généralement administré à la dose de 10 µg/kg (en une ou deux injections) durant 4 à 5 jours afin d'obtenir le taux minimale de $4 \cdot 10^6$ cellules CD34+ /kg de receveur.

L'augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles a lieu de façon dose-dépendante 24 heures après le début de l'administration.

Le G-CSF, en se liant à son récepteur, provoque une augmentation considérable (10 à 15 fois) du nombre de cellules souches CD34 positives produites dans la moelle osseuse. Ces cellules nouvellement produites doivent alors passer dans la circulation sanguine.

L'adhérence des CSH au microenvironnement médullaire est diminuée, la matrice extracellulaire est dégradée et les CSH peuvent ainsi passer à travers la membrane endothéliale pour gagner la circulation sanguine. Le mécanisme est mal connu, mais met en joue de nombreuses molécules telles que des intégrines, des protéases ou des chemokines. En effet, nous savons que l'IL-8 et le couple CXCR4 / SDF1 jouent des rôles importants. Il a été montré que l'IL-8 entraîne une augmentation rapide des CSH circulantes chez l'animal (Pelus *et al*, 2004) [103].

Aussi il a été démontré que certains facteurs comme l'âge, le protocole de mobilisation ou la présence d'un allèle muté dans le gène codant pour SDF-1 peuvent influencer la mobilisation.

La posologie recommandée par l'AMM du lénograstime pour la mobilisation de cellules souches périphériques diffère si les patients ont subi une chimiothérapie préalable. Dans ce cas, elle est de 5 µg/kg/j en sous-cutané. Le traitement débute le lendemain de l'arrêt de la chimiothérapie et est continué jusqu'à obtention d'un nombre de cellules circulantes suffisant pour envisager la cytophérèse. Ce schéma thérapeutique est identique pour le filgrastime. Si la mobilisation est réalisée uniquement avec le lénograstime, la posologie est de 10 µg/kg/j pendant 4 à 6 jours et la cytophérèse doit alors être réalisée entre le 5^e et le 7^e jour. La stratégie thérapeutique utilisée pour le filgrastime est légèrement différente : administration sous-cutanée de 10 µg/kg/j pendant 6 jours, trois cytophérèses étant effectuées aux 5^e, 6^e et 7^e jours.

3.2.9. Utilisation du filgrastime chez les patients atteints de neutropénies sévères congénitales, cycliques ou idiopathiques :

Le traitement par le G-CSF n'est indiqué qu'en cas d'infections sévères à répétition, ou d'infections récurrentes comme des abcès cutanés, des gingivites, des infections ORL, etc. Il ne doit donc pas être systématique et n'est pas indiqué en l'absence de complications infectieuses. La posologie recommandée par l'AMM est de 5 µg/kg/j (sauf pour la neutropénie congénitale pour laquelle la posologie est de 12 µg/kg/j). Comme il s'agit d'un traitement à long terme, une adaptation est réalisée à partir de ces doses de départ. Une étude multicentrique a montré une réduction de la neutropénie, associée à une diminution significative des infections, après quatre mois de traitement par le G-CSF par rapport au groupe témoin.

Dans cette indication, le G-CSF pourrait favoriser la survenue d'une leucémie aiguë (essentiellement dans le syndrome de Kostmann), bien que cela ne soit pas formellement démontré. Il est donc conseillé de surveiller le myélogramme avec un caryotype de façon régulière (une fois par an), l'apparition d'anomalies cytologiques et/ou d'anomalies cytogénétiques contre-indiquant la poursuite du traitement.

3.2.10. Contre-indications du G-CSF :

Les contre-indications du G-CSF sont :

- Hypersensibilité connue au G-CSF ou à l'un des composants
- Association avec d'autres thérapies :
- Le G-CSF ne doit pas être utilisé dans le but d'augmenter l'intensité de la dose de chimiothérapie cytotoxique
- Le G-CSF ne doit pas être utilisé en même temps qu'une chimiothérapie cytotoxique
- Patient souffrant de néoplasie myéloïde.

3.2.11. Effets secondaires :

Hématologiques :

- ✓ Risque de thromboses
- ✓ Risque rare d'infiltrats pulmonaires
- ✓ Risque d'activation de cellules tumorales
- ✓ Risque d'anémies, de thrombopénies

- ✓ Augmentation de la taille de la rate, avec retour à la taille initiale en moyenne 10 jours après la mobilisation.

Non hématologiques :

- ✓ Douleurs osseuses : effet le plus couramment constaté
- ✓ Migraine
- ✓ Elévation des LDH
- ✓ Allergies.

Plusieurs études décrivent des cas isolés d'effets secondaires plus sérieux. En effet, 4 cas de rupture splénique spontanée suite à une mobilisation par G-CSF chez le donneur sain ont été rapportés. Dans certains cas, la mobilisation peut induire des évènements auto-immuns, et un donneur a développé une hyperthyroïdie auto-immune sévère suite au traitement. D'autre part, 3 cas de leucémie aiguë se sont déclarés après une mobilisation chez des donneurs sains, mais statistiquement le lien direct n'a pas été établi.

3.2.12. Intérêt des facteurs de croissance hématopoïétique dans les agranulocytoses médicamenteuses:

[10.18.25.30.34.38.43.44.66.76.77.78.79.80.81.82.83.84.85.86.87.88.89.90.91.92.93]

L'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétique, de type essentiellement *Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)*, est rapporté par plusieurs équipes, notamment chez les patients avec un pronostic vital péjoratif, ceux-ci sont dépourvus de toute toxicité à court et long terme. **Le Tableau VI** reprend les principales études de la littérature consacrées aux facteurs de croissance hématopoïétique dans les agranulocytoses médicamenteuses. Ce tableau fait apparaître que la seule étude prospective randomisée ayant évalué l'intérêt des

facteurs de croissance ne montre pas de réduction significative de la durée moyenne d'agranulocytose, sous réserve d'une dose non optimale utilisée de facteur de croissance.

Toutes les autres études rapportées dans ce tableau sont positives, mais avec une méthodologie ne répondant pas toujours aux critères de *evidence based-medicine* (études rétrospectives, collection de cas cliniques isolés, comparaison à des données historiques...) et avec un éventuel biais de publication en faveur de l'intérêt des facteurs de croissance.

Les facteurs de croissance granulocytaires permet d'accélérer la récupération hématologique, de réduire les complications fatales, de diminuer la durée de l'antibiothérapie et de l'hospitalisation. Le G-CSF recombinant est préféré au GM-CSF pour sa meilleure tolérance. La dose standard est de 5 microgrammes par kg et par jour, par voie SC, jusqu'à correction du chiffre des polynucléaires. Une cure courte de 5 à 7 jours, est habituellement suffisante, entraînant une réponse rapide et une résolution immédiate des signes infectieux. Par contre ils ne sont pas indiqués en l'absence d'infection.

Des données obtenues sur des polynucléaires neutrophiles humains montrent que le G-CSF administré en même temps que des antibiotiques concourent à un effet bactéricide synergique.

Ces résultats encouragent l'utilisation du G-CSF associé à une antibiothérapie au cours d'infections aiguës non neutropéniques.

L'utilisation systématique de G-CSF se fait en présence :

- ✓ d'une neutropénie profonde (neutrophiles inférieurs à $0,1 \times \text{Giga/L}$) ;
- ✓ d'un état septique grave (septicémie et/ou choc septique) ;
- ✓ de co-morbidités sévères (insuffisances cardiaque et/ou respiratoire...) ;

✓ voire d'un âge avancé (> 65 ans).

Sur le plan pratique, il convient d'être prudent en présence d'une pneumopathie puisque des observations de syndrome de détresse respiratoire ont été notifiées sous facteur de croissance hématopoïétique.

Enfin, dans tous les cas, il convient de ne pas omettre de notifier l'observation d'agranulocytose iatrogène au centre de pharmacovigilance et de préciser au patient que le ou les médicaments incriminés ou suspects doivent être définitivement interdits pour éviter toute récurrence de l'agranulocytose médicamenteuse.

Tableau VI : Principaux travaux sur l'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des agranulocytoses médicamenteuses idiosyncrasiques (AM). [62.13.105.106.25.107.108]

Caractéristiques de l'étude	Résultats principaux
Étude de cohorte, analyse rétrospective (n = 145)	L'utilisation de <i>G-CSF</i> réduit significativement la durée entre le diagnostic et l'obtention d'une numération de PNN > 1000/mm ³ de 7 à 5 jours en moyenne.
Revue systématique de cas cliniques (n = 492)	L'utilisation de <i>G-CSF</i> ou de <i>GM-CSF</i> réduit significativement le taux de complications infectieuses ou fatales chez les patients avec des PNN < 100/mm ³ au diagnostic.
Méta-analyse (n = 118)	L'utilisation de <i>G-CSF</i> ou de <i>GM-CSF</i> (100-600 µg/j) réduit significativement la durée entre le diagnostic et l'obtention d'une numération de PNN > 500/mm ³ de 10 à 7,7 jours en moyenne en particulier chez les patients avec des PNN < 100/mm ³ au diagnostic et elle permet de réduire la mortalité de 16 à 4,2 %.
Étude cas témoin (n = 70)	L'utilisation de <i>G-CSF</i> ou de <i>GM-CSF</i> (100-600 µg/j) réduit significativement la durée de l'agranulocytose de 7 à 4 jours en moyenne, en particulier chez les patients avec des PNN < 100/mm ³ au diagnostic.
Étude de cohorte, analyse rétrospective, âge des patients inclus ≥ 65 ans (n = 54)	L'utilisation de <i>G-CSF</i> (300 µg/j) réduit significativement la durée entre le diagnostic et l'obtention d'une numération de PNN > 1 500/mm ³ de 8,8 à 6 jours en moyenne. Elle réduit le coût global de prise en charge.
Étude de cohorte, analyse rétrospective, AMI dues aux antithyroïdiens et de mauvais pronostic (n = 20)	L'utilisation de <i>G-CSF</i> (300 µg/j) réduit significativement la durée entre le diagnostic et l'obtention d'une numération de PNN > 1 500/mm ³ de 11,6 à 6,8 jours en moyenne. Elle réduit également la durée de l'antibiothérapie et de l'hospitalisation, respectivement de 12 à 7,5 et de 13 à 7,3 jours.
Étude prospective randomisée, AMI dues aux antithyroïdiens (n = 24)	L'utilisation de <i>G-CSF</i> (100 à 200 µg/j) ne réduit pas significativement la durée de l'agranulocytose.

XII. Prévention des récives :

Chez tout patient ayant présenté une agranulocytose médicamenteuse, le médicament causal est à proscrire définitivement ainsi que toutes spécialités en contenant. Toute réintroduction (lorsqu'il s'agit d'un phénomène immuno-allergique) indépendamment de la dose et sous quelque forme que ce soit, aboutira à nouveau à une agranulocytose. Il faut donner au patient une liste de ces spécialités. Il vaut mieux éviter tout médicament susceptible d'entraîner une toxicité hématopoïétique.

XIII. Conclusion :

Les agranulocytoses sont une complication hématologique rare dont l'incidence ne dépasse pas 10 cas/million d'habitants/an en Europe et semble stable dans le temps. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les antithyroïdiens de synthèse, les antibiotiques dont le triméthoprime-sulfaméthoxazole et les bêtalactamines, la ticlopidine, la sulfasalazine et la dipyronne. La diminution de la mortalité, actuellement < 5 %, est en partie liée à une reconnaissance précoce des complications infectieuses et à leur meilleure prise en charge thérapeutique. L'impact des facteurs de croissance hématopoïétiques sur cette diminution est plus discuté mais ils semblent diminuer la durée de l'agranulocytose. Ainsi leur utilisation est recommandée en présence d'éléments pronostiques péjoratifs incluant une numération des polynucléaires neutrophiles < 0.3Giga/L, un âge > 65 ans, un état infectieux sévère et/ou une co-morbidité. Dans tous les cas, le médicament responsable doit être arrêté, définitivement contre-indiqué et le centre de pharmacovigilance doit être tenu informé de cet évènement indésirable.

Résumé

Titre : Agranulocytose avancées actuelles

Auteur : EL FEIZ Mourad

Mots-clés : Agranulocytose ; Neutropénie ; Médicament ; Fièvre ; Facteur de croissance hématopoïétique.

Propos. – L’agranulocytose est un accident hématologique relativement peu fréquent, mais susceptible de mettre rapidement en jeu le pronostic vital.

Actualités et points forts. – L’agranulocytose est caractérisée classiquement par un nombre de neutrophiles inférieur à 0,3 Giga/L, dans les formes les plus graves inférieur à 0,1 Giga/L, L’agranulocytose médicamenteuse est de loin la plus fréquente. Il a été suggéré que plus de deux tiers des cas d’agranulocytose sont liés à la prise de divers médicaments, parmi lesquels on retrouve actuellement surtout des antibiotiques, des antithyroïdiens de synthèse et la ticlopidine (> 60 % des médicaments incriminés).

Son incidence est estimée entre 2 et 9 cas par million d’habitants.

Sur le plan clinique, l’agranulocytose médicamenteuse peut être asymptomatique (50 % des cas), découverte sur un hémogramme systématique ou se manifester par un tableau infectieux plus ou moins sévère : fièvre « nue », septicémie, choc septique, et infections localisées type angine, infections cutanées variées et pneumonie.

De nos jours, avec une prise en charge « optimisée » sa mortalité est néanmoins inférieure à 5 %.

Perspectives. – Les progrès attendus concernent la mise en place, en routine clinique, de protocoles standardisés incluant une antibiothérapie probabiliste à la moindre infection et des facteurs de croissance hématopoïétique (*G-CSF*) en cas de marqueur de mauvais pronostic.

Abstract

Title: Agranulocytosis current advances

Author: EL FAIZ Mourad

Keywords: Agranulocytosis; Neutropenia; Drug; Fever; Hematopoietic growth factor.

Background – Agranulocytosis is a life-threatening disorder that frequently occurs as an adverse reaction to drugs.

Current data – Agranulocytosis is characterized by a neutrophil count < 0.5 Giga/L, in serious forms < 0.1 Giga/L that currently occurs especially in association with antibiotics, antithyroid drugs and ticlopidine ($> 60\%$ of the incriminated drugs).

The overall incidence of idiosyncratic agranulocytosis ranges from 2 to 9 cases per million patients exposed to drugs per year.

Although patients experiencing idiosyncratic agranulocytosis may be asymptomatic (50%), the severity of the neutropenia usually leads to severe sepsis: fever of unknown origin, septicemia, septic shock or localized documented infections such as sore throat, various cutaneous infections or pneumonia.

Nevertheless, the mortality rate of idiosyncratic agranulocytosis is now around 5% with appropriate management.

Perspectives – In the future, management of drug-induced agranulocytosis may include pre-established procedures using in critically situations, broad-spectrum antibiotic therapy and hematopoietic growth factors (G-CSF).

ملخص

العنوان : مستجدات داء ندرة المحبيبات

الكاتب : الفايز مراد

الكلمات الرئيسية : داء ندرة المحبيبات – قلة العدلات – دواء- ارتفاع الحرارة وعوامل النمو الدموية.

يعتبر داء ندرة المحبيبات حادث غير مألوف، يصيب الكريات البيضاء وبالضبط العدلات الدموية، رغم ندرته من الممكن أن يهدد بسرعة حياة الشخص المصاب.

يتميز داء ندرة المحبيبات بعدد عدلات أقل من 0.3 Giga/L ، أما في شكله الخطير فإن عدد العدلات لا يتجاوز 0.1 Giga/L ، و تعتبر الأدوية السبب الرئيسي للإصابة بهذا المرض، حيث أن ثلثي حالات الإصابة به ترجع إلى تناول الأدوية، من بينها نجد بشكل المضادات الحيوية، مضادات الدرقية و تكلوبدين (اكثر من 60% من الأدوية المسؤولة عن المرض). ويقدر انتشاره بين 2 و 9 حالات لكل مليون نسمة.

سريريا يكون هذا المرض بدون أعراض (50% من الحالات)، يتم اكتشافه عن طريق عد الكريات الدموية أو يتجلى بظهور الأمراض التعفننية.

في وقتنا الحالي مع التطور الكبير الذي عرفه الميدان الصحي فإن نسبة الوفيات لا تتجاوز 5%.

REFERENCES

- [1]_ Andrès E, Maloïsel F et al ; le groupe d'étude des agranulocytoses médicamenteuses des Hôpitaux universitaires de Strasbourg. Agranulocytoses médicamenteuses : données actuelles. Ann Biol Clin 2003;61:121-4.
- [2] _ Koury, M. J. and P. Ponka (2004). "New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron." Annu Rev Nutr 24: 105-31.
- [3]_LEVY J-P, VENET A et al ; Immunopathologie du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).In : Bach J F Traité d'immunologie. Paris : Flammarion, 2003 ; 1073-87.
- [4]_ BINET C Hématologie DCEM 3. [On-line]. Université de Tours, France, 2003.Polycopiés. Available from internet : www.univtours/hematologie/dcem3/polycopies.fr
- [5]_BROS B, LEBLANC T, et al. Lecture critique de l'hémogramme. Valeurs seuil et variations normales à connaître. [On-line] www.anaes.fr/ANAES/Publications.nsf consulté le 14/08/05
- [6]_GARNIER M, DELAMARE V, et al . Dictionnaire des termes de médecine. Paris : Maloine, 1999 ; 573 p.
- [7]_BROUILLET T, SYLVIE G .Anomalies de l'hémogramme. Compte-rendu de soirée ; SFTG PARIS – NORD. [On-line] Février 2000. Available from internet: [http:// www.paris-nord-stfg.com/cr.hemogramme.002.htm](http://www.paris-nord-stfg.com/cr.hemogramme.002.htm)
- [8]_TRAVAUX PRATIQUES DE MICROSCOPIES Document HTML, [online]. France.Available from internet : www.microscopies.com/dossiers/pratiques/TPM.
- [9]_COEUR P. Hématopoïèse et tissu myéloïde [On-line]. France 2001available from internet:

www.spiral.univlyon1.fr/polycops/hematologie/cellulesanguinesDESDIS/cellulesangDESDI-1.html

[10]_ Neda.T ; thèse En vue de l'obtention du doctorat de l'université de TOULOUSE ; Nouvelles Méthodes de Mesure du Risque Médicamenteux en Pharmacovigilance Le 21 juin 2010.

[11]_ Andrès E, Kurtz JE et al. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985–2000) and review of the literature. Clin Lab Haematol 2002; 24:99–106.

[12]_ Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic druginduced agranulocytosis or acute neutropenia. Curr Opin Hematol 2008; 15: 15-21.

[13]_ Andersohn F, Konzen C et al. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. Ann Intern Med 2007; 146:657-65.

[14]_ Andersohn F, Bronder E et al. Proportion of drug-related serious rare blood dyscrasias: estimates from the Berlin Case-Control Surveillance Study. Am J Hematol 2004; 77: 316-8.

[15] _ Garbe E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. Expert Opin Drug Saf 2007; 6: 323-35.

[16]_ Marie-Anne Gougerot-Pocidalò. Polynucléaires neutrophiles humains. Revue Française des Laboratoires, mars 2002, N° 341.

[17]_ E. Jobert, V. Latger-Cannard, J.-F. Lesesve,et autres. L'agranulocytose médicamenteuse : place du myélogramme et des tests biologiques. Annales de Biologie Clinique. Volume 59, Numéro 3, 329-33, Mai - Juin 2001, Pratique quotidienne.

[18]_ J. Donadieu, O.Fenneteau. Neutropénies constitutionnelles et acquises EMC-Hématologie 2 (2005) 158–186.

- [19]_ Zapater P, Horga JF et al . Risk of drug-induced agranulocytosis; the case of calcium dobesilate. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 11:767-72.
- [20]_ Docteur Frédéric GARBAN agranulocytose médicamenteuse Novembre 2002 (Mise à jour Janvier 2005).
- [21]_ Khalid Serraj, Laure Federici et al. Agranulocytoses médicamenteuses aux antibiotiques études monocentriques rétrospectives de 21 cas mt, vol. 13, n° 3, mai-juin 2007.
- [22]_ Gossl M, Eggerbecht H. Necrotizing skin ulceration in Antibioticinduced agranulocytosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1527.
- [23]_ Andrès E, Kurtz JE et al . Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985-2000) and review of the literature. *Clin Lab Haematol* 2002; 24: 99-106.
- [24]_ Ibanez L, Vidal X et al. Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 869-74.
- [25]_ Andrès E, Kurtz JE et al. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis in elderly patients: The effects of granulocyte colony stimulating factor. *Am J Med* 2002; 112: 460-4.
- [26]_ Weitten T, Maloysel F et al. Agranulocytoses médicamenteuses : mise au point. *Les feuillets de biologie* 2007 ; 48 : 5-12.
- [27]_ K. Serraj L. Federici ; Agranulocytoses médicamenteuses en rhumatologie : étude rétrospective de 12 cas ; *Ann Biol Clin* 2007 ; 65 (4) : 431-6.
- [28]_ T. Weitten a, N. Decker b et al. Agranulocytose aux antithyroïdiens de synthèse: données épidémiologiques et cliniques. Étude de 203 cas issus de la base nationale de pharmacovigilance ; *La Revue de médecine interne* 30S (2009) S323–S384.

- [29]_ E. Andres, T. Weitten et al. Intérêt des facteurs de croissance hématopoïétique dans les agranulocytoses aux antithyroïdiens de synthèse : étude de 203 cas issus de la base nationale de pharmacovigilance ; Abstracts / La Revue de médecine interne 30S (2009) S323–S384.
- [30]_ Prof.Gérard Sébahoun Faculté de Médecine de Marseille ; Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir ; Mai 2005.
- [31]_ P. Massour P. Sockeel b et al. Rectite neutropénique post-amoxicilline chez un patient immunocompétent : à propos d'un cas ; La Revue de médecine interne 30 (2009) 1054–1057.
- [32]_ Young NS. Agranulocytosis.In: Young NS (ed).Bone marrow failure syndromes.Philadelphia: WB Saunders, 2000: 156-82.
- [33]_ Peterson JA, Bougie DW et al .Antibodies from three patients with quinine-induced thrombocytopenia require a site between residues 50 and 67 on GP IIIa for binding the GPIIb/IIIa complex.Blood 2000 ;96 :814a (abstract).
- [34]_ Stéphane CHEZE ; Michel LEPORRIER. Cytopénies sanguine immuno-allergiques ; la revue du praticien 2001, 51.
- [35]_ Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. Curr Opin Hematol 2008; 15: 15-21.
- [36]_ Andersohn F, Konzen C et al. Systematic review: agranulocytosis induced by non chemotherapy drugs. Ann Intern Med 2007; 146: 657-65.
- [37]_ Andrès E, Noel E et al. Life threatening idiosyncratic drug-induced agranulocytosis in elderly patients. Drugs Aging 2004; 21: 427-35.
- [38]_ Andrès E, Federici L et al. Recognition and management of drug-induced blood-cytopenias: the example of drug-induced acute neutropenia and agranulocytosis. Expert Opin Drug Saf 2008; 7: 481-9.

- [39]_ Theophile H, Begaud B et al. Incidence of agranulocytosis in Southwest France. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 563-565.
- [40]_ Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Rev Med Int* 2005 ; 27: 209-214.
- [41]_ Sebahoun G. Agranulocytoses iatrogéniques. *La Revue du Praticien* 1999; 49: 1355-60.
- [42]_ Carlsson G, Fath A. Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: presentation of six cases from the original "Kostmann family" and a review. *Acta Paediatr* 2001; 90:757–64.
- [43]_ Capsoni F, Sarzi-Puttini P et al. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 208–14.
- [44]_ Berliner N, Horwitz M et al. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:63–79.
- [45]_ Bux J. Human neutrophil alloantigens. *Vox Sang* 2008;94: 277–85.
- [46]_ Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 631–45.
- [47]_ Hellmich B, Csernok E et al. Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty's syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2384–91.
- [48]_ Kurien BT, Newland J et al. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 209–17.
- [49]_ Alekshun TJ, Sokol L. Diseases of large granular lymphocytes. *Cancer Control* 2007; 14: 141–50.
- [50]_ Lamy T, Loughran Jr TP. Clinical features of large granular lymphocyte leukemia. *Semin Hematol* 2003; 40:185–95.

- [51]_E. Delabesse, J. Corre et al. DCEM1, FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL ; 2010 ; 27-29.
- [52]_ Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 15-21.
- [53]_ Andersohn F, Konzen C et al. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146: 657-65.
- [54]_ Garbe E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 323-35.
- [55]_ Ibáñez L, Vidal X et al. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 869-74.
- [56]_ Andrès E, Maloisel F et al. Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 324-8.
- [57]_ Laure Federici, Thierry Weitten et al; Agranulocytoses médicamenteuses idiosyncrasiques ; *Presse Med.* 2008; 37: 1327–1333.
- [58]_ Mosyagin I, Dettling M et al. Impact of myeloperoxidase and NADPH-oxidase polymorphisms in drug-induced agranulocytosis. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 613-7.
- [59]_ Williams DP, Pirmohamed M et al. Induction of metabolism-dependent and -independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 207-16.
- [60]_ Dettling M, Cascorbi I et al. Genetic determinants of clozapine-induced agranulocytosis: recent results of HLA subtyping in a non-jewish caucasian sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 93-4.

- [61]_ Dettling M, Schaub RT et al. Further evidence of human leukocyte antigen-encoded susceptibility to clozapine-induced agranulocytosis independent of ancestry. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 135-41.
- [62]_ Andrès E, Zimmer J et al. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Update of an old disorder. *Eur J Intern Med* 2006;17:529-35.
- [63]_ Andrès E, Maloisel F et al, le groupe d'étude des agranulocytoses médicamenteuses des Hôpitaux universitaires de Strasbourg. Agranulocytoses médicamenteuses : données actuelles. *Ann Biol Clin* 2003;61:121-4.
- [64]_ Van Staa TP, Boulton F et al. Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: incidence and risk factors. *Am J Hematol* 2003; 72: 248-54.
- [65]_ Dettling M, Cascorbi I et al. Genetic determinants of clozapine-induced agranulocytosis: recent results of HLA subtyping in a non-jewish caucasian sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 93-4.
- [66]_ Maloisel F, Andrès E et al. Prognostic factors of hematological recovery in lifethreatening nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis. A study of 91 patients from a single center. *Presse Med* 2004; 33: 1164-8.
- [67]_ Andrès E, Kurtz JE et al. The use of haematopoietic growth factors in antithyroid-related druginduced agranulocytosis: a report of 20 patients. *Q J Med* 2001; 94: 423-8.
- [68]_ Sébahoun G, Horschowski N. Cytologie et histologie médullaires normales. EMC (Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-000-A-30, 2002: 8p.
- [69]_ Anaes. Information des patients, recommandations destinées aux médecins. 2000. Rapport complet téléchargeable sur le site de l'Anaes. Paris : www.anaes.fr.

- [70]_ Dunlop TJ, Deen C et al. Use of combined oral narcotic and benzodiazepine for control of pain associated with bone marrow examination. *South Med J* 1999 ; 92 : 477-80.
- [71]_ R. Letestu F. Valens. La ponction aspiration médullaire à visée diagnostique ; *Ann Biol Clin* 2003, 61 : 655-65.
- [72]_ N. Abella-Bourgès, C. Trumel, et al. Myélogramme et biopsie de moelle osseuse ; *EMC* (2005) 74–95.
- [73]_ Petterino C, Capurro C et al. Physiology, cytomorphological identification and criteria of evaluation of haematopoietic cells of the bone marrow. *Eur J Comp Anim Pract* 2003; 13: 157–69.
- [74]_ Maloisel F, Andrès E et al. Prognostic factors of hematological recovery in nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Haematologica* 2003; 88: 470–1.
- [75]_ J. Martina, M. Audrain et al ; Neutropénies auto-immunes ; *La Revue de médecine interne* 32 (2011) 26–32.
- [76]_ Andrès E, Noel E et al. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: interest of hematopoietic growth factors. *J Intern Med* 2002; 251: 533–4.
- [77]_ Andrès E, Noel E et al. Long-term outcome of patients treated with hematopoietic growth factors for idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Am J Med* 2004; 116: 354.
- [78]_ Maloisel F, Andrès E et al. Prognostic factors of hematological recovery in lifethreatening nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis. A study of 91 patients from a single center. *Presse Med* 2004; 33: 1164–8.
- [79]_ Roberts AW. G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's not all! *Growth Factors* 2005; 23: 33-41

[80]_J.Dellamonica G. Bernardin ; LES AGRANULOCYTOSES MEDICAMENTEUSES ; JMARU 2007.

[81]_Bow EJ. Management of the febrile neutropenic cancer patient: lessons from 40 years of study. Clin Microbiol Infect 2005; 11(Suppl 5): 24-9.

[82]_ Johnson T; Minchinton R. Investigating severe neutropenia with a simple bone marrow immunofluorescence test. Br J Haematol 2003; 99: 418-21.

[83]_Emmanuel Andrès, Thierry Weitten. Neutropénie de l'adulte et du sujet âgé diagnostic étiologique et prise en charge thérapeutique ; mt, vol. 14, n° 5, septembre-décembre 2008.

[84]_J.L. Wautier ; Les facteurs de croissance hématopoïétique et les effets secondaires ; Transfus Clin Biol 2001 ; 8 : 401-2.

[85]_Rosencher N, Boucebcij KJ et al. Orthopaedic Surgery Transfusion Haemoglobin European Overview: the OSTEO study. Transfus Clin Biol 2001 ; 8 : 211-3.

[86]_Volpi I, Perruccio K et al. Postgrafting administration of granulocyte colony-stimulating factor impairs functional immune recovery in recipients of human leukocyte antigen haplotype-mismatched hematopoietic transplants. Blood 2001; 97: 2514-21.

[87]_Joshi SS, Lynch JC et al. Decreased immune functions of blood cells following mobilization with granulocyte colony-stimulating factor: association with donor characteristics. Blood 2001; 98: 1963-70.

[88]_Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. Semin Hematol 2002; 39: 121-7.

[89]_Palmlblad JE, de Borne AE. Idiopathic immune infectious and idiosyncratic neutropenias. Semin Hematol 2002; 39: 113-20.

- [90]_ Ferry C, Ouachee M et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia. Experience of the French SCN register. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 45–50.
- [91]_ Zeidler C, Welte K et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* 2000; 95: 1195–8.
- [92]_ Dale DC, Cottle TE et al, Boxer LA et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 2003; 72: 82–93.
- [93]_ Layton J, E and N et al. The interaction of G-CSF with its receptor *Front Biosci* 2006; 11: 3181-9.
- [94]_ Ai, J, L. J.Druhan, et al. (2008). "G-CSFR ubiquitination critically regulates myeloid cell survival and proliferation." *PLoS ONE* 3(10): e3422.
- [95]_ Rivka Yatuv, Lea Carmel-Goren et al. Binding of proteins to PEGylated liposomes and improvement of G-CSF efficacy in mobilization of hematopoietic stem cells. *Journal of Controlled Release* 135 (2009) 44–50.
- [95]_ MOREDA R, GIRARD F. Présentation de Rémi Moreda photographies de Frédéric Girard et Rémi Moreda du Lycée Lacroix – Narbonne – Académie de Montpellier ; Paris, 2004.
- [96]_ Goodnough LT, Skikne B et al. Erythropoietin iron and erythropoiesis. *Blood* 2000; 96: 823-33.
- [97]_ Rosencher N, Boucebci KJ et al. Orthopaedic Surgery Transfusion Haemoglobin European Overview: the OSTEON study. *Transfus Clin Biol* 2001; 8: 211-3.
- [98]_ Kuter DJ, Goodnough LT et al. Thrombopoietin therapy increases platelet yields in healthy platelet donors. *Blood* 2001 ; 98: 1339-45.

- [99]_ Goodnough LT, Kuter DJ et al. Prophylactique Correspondance et tirés à part. *Transfus Clin Biol* 2001; 8: 401-2
- [100]_ Volpi I, Perruccio K et al. Postgrafting administration of granulocyte colony-stimulating factor impairs functional immune recovery in recipients of human leukocyte antigen haplotype-mismatched hematopoietic transplants. *Blood* 2001; 97: 2514-21.
- [101]_ Joshi SS, Lynch JC et al. Decreased immune functions of blood cells following mobilization with granulocyte colony-stimulating factor: association with donor characteristics. *Blood* 2001; 98: 1963-70. 402 J.L. Wautier *Transfus.*
- [102]_ Palmblad J. Drug-induced neutropenias: all are not alike. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1311–2.
- [103]_ Pelus, L. M., H. Bian, et al. (2004). "Neutrophil-derived MMP-9 mediates synergistic mobilization of hematopoietic stem and progenitor cells by the combination of G-CSF and the chemokines GRObeta/CXCL2 and GRObetaT/CXCL2delta4." *Blood* 103(1): 110-9.
- [104]_ Nardi,N.B, and Z. Z.Alfonso (1999). "The hematopoietic stroma" *Braz J Med Biol Res* 32(5): 601-9
- [105]_ Beauchesne MF, Shalansky SJ. Nonche-motherapy drug-induced agranulocytosis: a review of 118 patients treated with colony-stimulating factors. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 299-305
- [106]_ Sprikkelman A, de Wolf JT et al. The application of hematopoietic growth factors in drug-induced agranulocytosis: a review of 70 cases. *Leukemia* 1994; 8: 2031-6.
- [107]_ Andrès E, Kurtz JE et al. Haematopoietic growth factor in antithyroid-drug-induced agranulocytosis. *QJM* 2001; 94: 423-8.
- [108]_ Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor

(G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid* 1999; 9: 29-31.

[109]_ B. Michel , B. Pulvermacker et al. Stomatites du nourrisson et de l'enfant. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 16 (2003) 267–280.

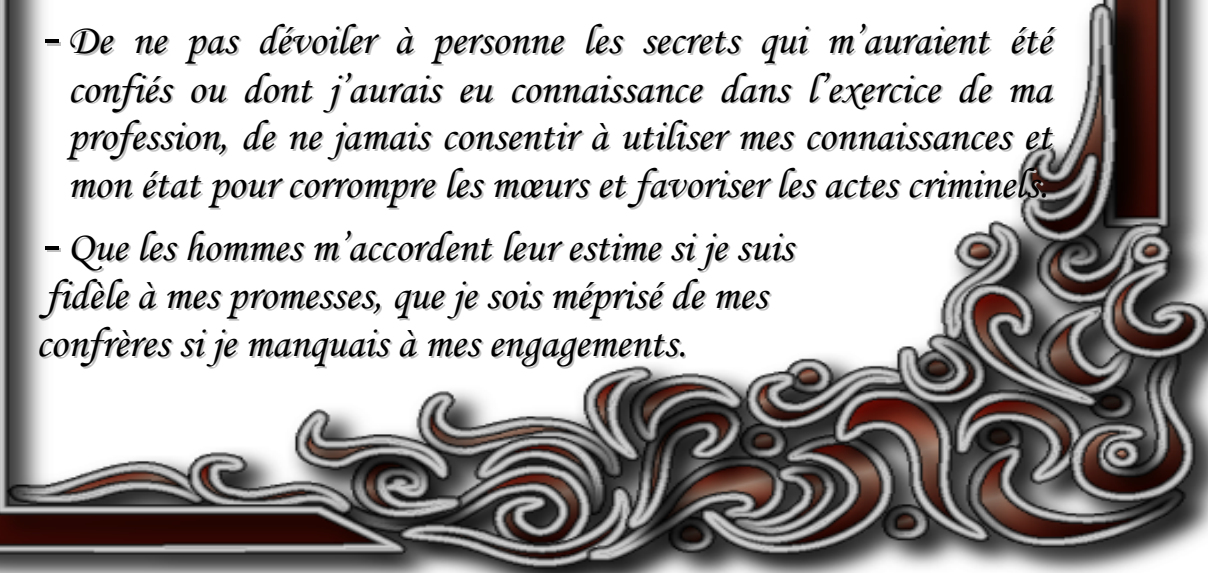
[110]_ MOREDA R, GIRARD F. Présentation de Rémi Moreda, photographies de Frédéric Girard et Rémi Moreda du Lycée Lacroix – Narbonne Académie de Montpellier.[on-line]. Paris, 2004.

[111]_ Layton J. et Hall N. *Frontiers in Bioscience*, 2006.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

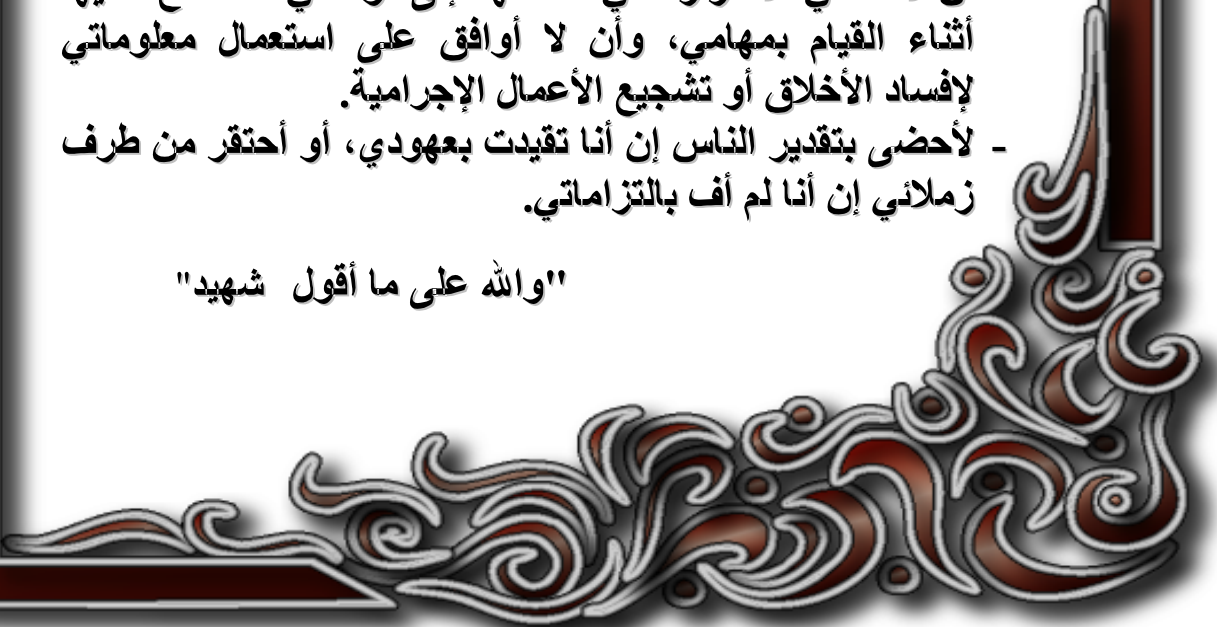


جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -
قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
أحضر بالثناء والعظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



مستجدات داء ندرة المحبيبات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: الفايز مراد

المزاد في 15/06/1986 الساحل أولاد حريز برشيد

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: داء ندرة المحبيبات – قلة العدلات – دواء – ارتفاع الحرارة – عوامل النمو الدموية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عبد القادر بلمكي

مشرف

أستاذ في علم الدم
السيد : عز العرب مسرار

أعضاء

{

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيدة : نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيدة : منى نزيه

أستاذة مبرزة في علم الدم